

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
U.E.R. FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1980 - N° 251

**LA RETIPUVATHERAPIE
DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS
ET DU RHUMATISME PSORIASIQUE**

(à propos de 107 observations)

Travail de la Clinique Dermatologique
Professeur J. THIVOLET - Professeur Agrégé H. PERROT

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 26 Juin 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Stéphane **ROBART**

né le 13 Octobre 1948

à LILLE

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
U.E.R. FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1980 - N° 251

**LA RETIPUVATHERAPIE
DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS
ET DU RHUMATISME PSORIASIQUE**

(à propos de 107 observations)

Travail de la Clinique Dermatologique
Professeur J. THIVOLET - Professeur Agrégé H. PERROT

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I

et soutenue publiquement le 26 Juin 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Stéphane ROBART

né le 13 Octobre 1948

à LILLE

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I
U.E.R. FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Année 1980 - N° 251

LA RETIPIVATHÉRAPIE
DANS LE TRAITEMENT DU PSORIASIS
ET DU RHUMATISME PSORIASIQUE

(à propos de 107 observations)

Travail de la Clinique Dermatologique
Professeur J. THIVOLET - Professeur Agrégé H. PERROT



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 26 Juin 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Stéphane ROBERT

né le 13 Octobre 1948

à LILLE

Président de l'Université : Pr. D. GERMAIN
Vice-Président : Pr. M. DUFAY
Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN
Troisième Vice-Président : Mle A. ECHALON

Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE : Grange-Blanche : Directeur M. Le Professeur P. ZECH
Alexis-Carrel : Directeur M. Le Professeur R. MORNEX
Lyon-Sud : Directeur M. Le Professeur J. NORMAND
Lyon-Nord : Directeur M. Le Docteur Y. MINAIRE (M.C.A.)
Directeur Honoraire : M. Le Professeur BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : M. Le Docteur J.P. REVILLARD (M.C.A.)

TECHNIQUE DE READAPTATION : Directeur : M. Le Professeur A. MORGON

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Monsieur le Professeur C.A. BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : M. Le Professeur J. PARRET

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Directeur : M.A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : M. Le Professeur P. PICARD

PHYSIQUE : Directeur : M. Le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Mme A. VARAGNAT

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : M. Le Professeur Y. LEMOIGNE

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : Mle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur : M.A. VILLE
(Professeur)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : M.J. GALLET
(Directeur ENSAM)

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : M. Le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE : Directeur : Mle Le Professeur G. COMTE-BELLOT

OBSERVATOIRE : Directeur : M.G. MONNET (Astronome adjoint)

UER FACULTE DE MEDECINE GRANGE-BLANCHE

Thèse de Monsieur ROBERT Stéphane

Composition du Jury

MM.	Professeur J. THIVOLET	Président
	Professeur D. COLOMB	Assesseur
	Professeur G. MOULIN	Assesseur
	Professeur Agrégé H. PERROT	Assesseur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554204_0023

A mes parents,

A ma femme Dominique,

A mes enfants ,

A mes beaux parents,

A mes frères et soeurs, mes beaux frères et belles soeurs,

A Vincent, mon frère, toujours parmi nous,

A ma famille,

A mes amis,

avec toute mon affection.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Il nous a fait le grand honneur de présider notre jury de thèse.

Nous le remercions de la confiance qu'il nous a accordée en nous proposant ce travail.

Qu'il sache que nous avons pu apprécier ses qualités humaines et scientifiques.

Qu'il soit assuré de notre profond respect.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur D. COLOMB

Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il a accepté d'être notre juge.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur G. MOULIN

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

Nous avons pu admirer ses qualités scientifiques et sa disponibilité.

Qu'il reçoive ici l'expression de nos respectueux sentiments.

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT

Nous le remercions d'avoir accepté d'être notre juge.

Nous avons été sensible à son savoir et à sa gentillesse vis à vis des malades.

Qu'il reçoive ici l'expression de nos respectueux sentiments.

A monsieur le Docteur E. VIGNON .

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance pour le concours
qu'il nous a apporté à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à remercier le laboratoire HOFFMAN-LA-ROCHE
pour l'aide apportée à la publication de ce travail.

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>GENERALITES</u>	2
I) Rappel historique	2
II) La vitamine A	3
1) Besoin	3
2) Métabolisme	4
3) Mécanisme d'action	4
4) Vitamine A et cancer	4
III) L'acide rétinolique	5
1) Généralités	5
2) Résultats expérimentaux	6
3) Résultats cliniques	7
IV) Sélection de nouveaux dérivés	8
<u>LA RETINOIDE AROMATIQUE</u>	12
I) Structure	12
II) Données physicochimiques	12
III) Pharmacologie	13
IV) Toxicologie	17
1) Toxicologie aiguë	17
2) Toxicologie chronique	17
3) Embryotoxicité, tératogénicité	18
4) Carcinogénicité	19

V) Métabolisme	20
VI) Résultats cliniques	22
1) Dans le psoriasis	22
2) Dans les autres affections	24
VII) Contrôles histologiques	24
1) Dans le psoriasis	24
2) Dans les papillomes cutanés	26
VIII) Mécanisme d'action	27
IX) Posologie	29
X) Effets secondaires.....	29
XI) Contre-indications	31
<u>LA PUVATHERAPIE</u>	32
1) Ultraviolet et cancer	32
2) Photochimiothérapie et cancer	33
3) PUVA et effets oculaires	36
<u>LA RETIPUVATHERAPIE : données bibliographiques</u>	38
1) Principe	38
2) Protocole utilisé	38
3) Modifications histologiques	40
<u>LA RETIPUVATHERAPIE : travail personnel</u>	42
I) Matériel et méthode	42
1) Dans le psoriasis cutané	42
2) Dans l'arthropathie chronique rhumatismale....	42

II) Malades étudiés	43
III) Résultats.....	44
A) Appréciation des résultats.....	44
B) Dépouillement des résultats	45
1- Psoriasis cutané :	45
a) résultats globaux	45
b) en fonction du type de psoriasis	47
c) psoriasis du cuir chevelu	48
d) psoriasis PUVA résistants	49
2- rhumatisme psoriasique :.....	49
a) à l'issue du traitement	50
- malade par malade	50
- paramètre par paramètre	50
b) après arrêt de deux mois	57
c) Effets secondaires	58
<u>COMMENTAIRES</u>	60
I) La rétipuvathérapie	60
II) Comparaison avec la puvathérapie	60
III) Comparaison avec la rétinoïde aromatique	62
IV) A quel moment faut il associer la PUVA à la rétinoïde ?..	64
V) Quand arrêter la rétinoïde ?.....	64
VI) Posologie de la rétinoïde	66
VII) Avantages de ce protocole	66
1) Malades résistants à la puvathérapie	66
2) Psoriasis du cuir chevelu	67
3) Rhumatisme psoriasique	67
VIII) Effets secondaires	68
IX) Intérêt de la rétipuvathérapie et cancer.....	69

INTRODUCTION

La photochimiothérapie orale à U.V.A. (115) permet de traiter efficacement de nombreux malades, atteints de psoriasis, sans hospitalisation ; ses avantages sont donc généralement admis (163). On peut lui opposer néanmoins les effets hypothétiques à long terme des U.V.A. sur la peau (36) ; en outre, certains malades résistent à la PUVAthérapie.

L'effet de la vitamine A est bien connu dans les troubles de la kératinisation, en particulier dans le psoriasis ; cependant, les doses thérapeutiques efficaces sont si élevées qu'elles provoquent un syndrome d'hypervitaminose A.

L'acide rétinoïque, métabolite normal de la vitamine A dans l'organisme, s'est révélé efficace en traitement local dans l'acné et dans d'autres dermatoses, mais son utilisation per os a été limitée par une hépatotoxicité importante.

Le dérivé aromatique RO 10-9359 a montré un meilleur index thérapeutique (12) avec des résultats favorables dans le psoriasis, ainsi que dans le traitement et la prophylaxie des tumeurs épithéliales bénignes ou malignes.

FRITSCH (45) a eu l'idée d'associer à la PUVAthérapie du psoriasis ce dérivé aromatique dans le but d'obtenir une amélioration des résultats et une diminution de la dose totale d'UVA reçue par les malades.

Dans cette étude, nous rapportons le résultat obtenu de notre expérience de cette technique thérapeutique appliquée à 107 psoriasis et réalisée selon le protocole décrit par FRITSCH.

GENERALITES

I) RAPPEL HISTORIQUE :

La configuration chimique du RO 10 9359 s'écarte fortement de celle de la vitamine A et de la vitamine A acide ; cependant, malgré une différence chimique, les effets pharmacologiques sont semblables.

Avant d'étudier plus en détail les rétinoïdes aromatiques, un bref rappel historique de la vitamine A semble nécessaire.

En 1909, fut décrit un principe soluble dans les graisses, qui s'avère essentiel pour la vie.

Par la suite, la survie de souris, soumises à des régimes excluant toute fraction lipidique, n'est pas possible, à moins que ne soit ajouté un extrait de jaune d'oeuf. De même, eut lieu la découverte d'une source supplémentaire de ce principe actif, présente dans l'huile de foie de morue.

En 1920, ce facteur lipidosoluble est désigné sous le nom de vitamine A ; cette date forme le point de départ de la recherche sur la vitamine A, laquelle dans les années suivantes a connu un grand développement.

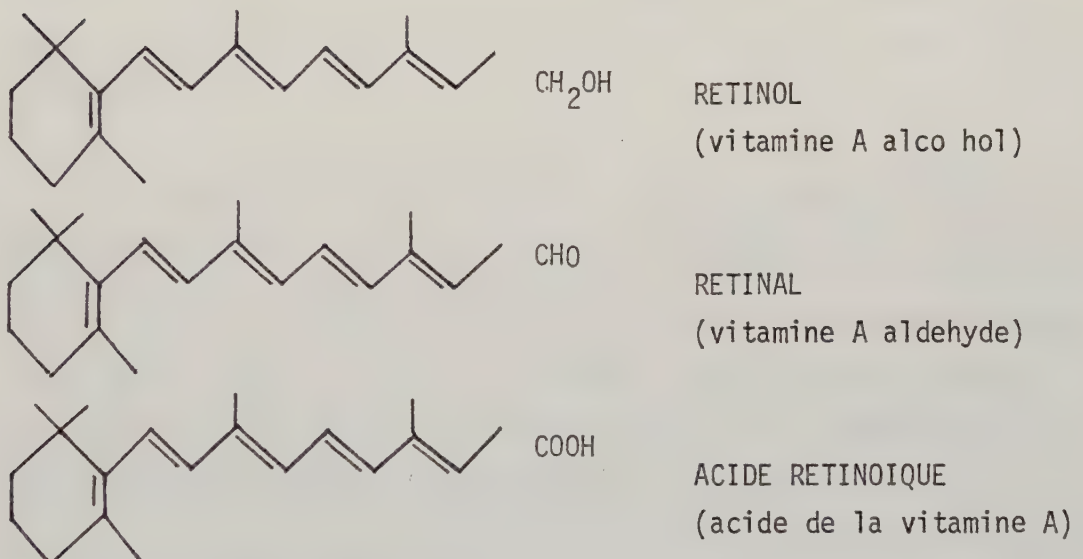
En 1931, à partir d'huile de foie de morue, il est possible d'obtenir des préparations de vitamine A de grande pureté et de forte activité ; par ailleurs, à cette même époque, est proposée la formule structurale exacte de la vitamine A.

Enfin, c'est en 1947 qu'eut lieu la première synthèse de vitamine A, qui fut suivie peu après de la production commerciale.

Par la suite, de nombreux travaux furent publiés et aujourd'hui l'importance de la vitamine A est connue pour son rôle dans la croissance générale, la multiplication et la différenciation cellulaires, ainsi que dans la fonction visuelle et la reproduction.

Les trois plus importants composés de la vitamine A qui sont le rétinol, le rétinal et la vitamine A acide ont en commun (tableau I) :

- un groupe triméthyl cyclo hexenyl,
- une chaîne all trans polyénique à 4 doubles chaînes



II) LA VITAMINE A :

1) Besoin :

Le besoin en vitamine A de l'organisme est normalement couvert par l'alimentation. L'apport se fait sous forme de provitamine A (bêta-carotène) ou de vitamine A, directement contenue dans les aliments,

la plupart du temps sous la forme ester du palmitate.

Le besoin journalier chez l'homme serait de 5000 à 8000 U.I. et de 2500 U.I. selon WHO/FAO. Les symptômes de carence véritable qui seraient dûe à un apport insuffisant ou à des troubles de l'absorption sont relativement rares ; dans les régions où l'alimentation est équilibrée, on n'en observe pratiquement pas.

2) Métabolisme :

En cas d'augmentation de l'apport de vitamine A, celle-ci est stockée dans le foie sous forme d'esters (palmitate, stéarate, oléate). La vitamine A se transforme par métabolisme en partie en aldéhyde de vitamine A (rétinal) et en acide de vitamine A (acide rétinique).

Dans le foie, il s'effectue en partie une glycuronisation. Un pourcentage élevé de ces glycuronides de vitamine A sont éliminées par la bile et pour une part réabsorbées dans l'intestin (circulation entéro-hépatique). Le rétinol participe de manière importante à la constitution du pourpre visuel. La vitamine A est liée à une protéine transporteuse plasmatique. Les fécès sont la voie d'excrétion principale des métabolites de la vitamine A.

3) Mécanisme d'action :

Tout comme il existe encore des lacunes dans la connaissance du métabolisme, le mécanisme d'action de la vitamine A n'est pas encore non plus parfaitement connu. Les données sur ce sujet proviennent surtout d'expérimentations animales sur des états hypo et hypervitaminiques sans que l'on sache toujours s'il s'agit d'un effet vitaminique primaire ou d'un effet secondaire de nature largement non spécifique sur le plan cellulaire.

4) Vitamine A et cancer :

En expérimentation animale, la carence en vitamine A provoque des troubles de la croissance et de la vue, ainsi que des perturba-

tions de la reproduction. En outre, la différenciation des tissus épithéliaux est influencée, ce qui se manifeste sous la forme de métaplasies avec kératinisation de la peau et des muqueuses. Ainsi, dès 1926, on constate le développement de carcinomes gastriques chez des rats soumis à un régime carencé en vitamine A. Sur ces animaux de laboratoire, il a été remarqué que le déficit en vitamine A entraîne une hyperkératose épithéliale cutanée et des modifications métaplasiques de l'épithélium gastro-intestinal, respiratoire et du tractus uro-génital.

Les métaplasies peuvent être considérées comme le premier pas du processus de transformation d'un tissu normal à un tissu néoplasique.

En fait, dans les années 1960, plusieurs auteurs (17)(25)(86) (130) sont capables de prouver que l'induction de tumeurs épithéliales bénignes ou malignes chez les animaux peut être retardée ou même prévenue par l'administration systémique de rétinol ou de rétinyl palmitate ; en 1971, BOLLAG (9) montre que l'administration systémique de rétinyl palmitate exerce aussi une action thérapeutique sur les papillomes présents de souris.

Par ailleurs, le rétinol et ses esters ont des effets secondaires importants, s'expliquant par leur stockage hépatique important, sous forme de palmitate (87) ; absorbés à forte dose, ils interfèrent avec les taux des éléments sanguins, tissulaires et hépatiques, entraînant des troubles de croissance, prurit, atteinte cutanéomuqueuse, altération de la matrice osseuse avec fracture spontanée et des effets tératogènes, connus sous le nom de syndrome d'hypervitaminose A (95).

Bien que des résultats thérapeutiques intéressants aient été obtenus dans le traitement des dyskératoses et en dermatologie, son emploi a été abandonné, compte tenu des effets secondaires importants.

III) L'ACIDE RETINOIQUE :

1) Généralités :

L'acide rétinolique (acide de vitamine A) est un métabolite de la vitamine A. Il est biologiquement actif et peut remplacer la vitamine

A pour de nombreuses fonctions dans l'organisme, mais pas en ce qui concerne le processus de vision et de reproduction.

L'acide rétinoïque n'est que peu ou pas stocké et il est métabolisé et éliminé relativement rapidement. Comme pour la vitamine A, il se produit, en outre, un couplage sur l'acide glycuronique avec circulation entéro-hépatique des glycuronides ; l'acide rétinoïque ne peut être retransformé en vitamine A. Il est lié dans l'organisme à une protéine transporteuse plasmatique, qui serait différente de celle de la vitamine A.

2) Résultats expérimentaux :

BOLLAG et al., étudiant l'acide rétinoïque, font état de nombreux travaux thérapeutiques dans les papillomes et carcinomes cutanés induits chimiquement par le 7, 12 diméthylbenzanthracène et l'huile de croton (6)(8)(10).

Il faut en général 3 à 8 mois pour faire apparaître des papillomes alors que les carcinomes n'apparaissent qu'en 5 à 12 mois. Le contrôle des papillomes chez les animaux témoins montrent une augmentation du diamètre des papillomes de 22,7 % en 14 jours, tandis que ceux traités par l'acide rétinoïque montrent une régression de plus de 51,4 % ; de plus, même certains carcinomes, chimiquement induits, régressent dans une certaine mesure.

D'un autre côté, l'acide rétinoïque n'exerce aucun effet antitumoral sur certaines tumeurs transplantables telles que le carcinome d'EHRlich dans sa forme solide et ascitique, le sarcome CROCKER 180, la leucémie L 1210 sur souris, le carcinosarcome WALKER 256, et l'épithélioma utérin T8 (GUERIN) de rattes (8).

A côté de l'effet thérapeutique, l'acide rétinoïque exerce aussi un effet prophylactique préventif, puisque la survenue de papillomes et carcinomes est retardée et leur incidence réduite (10).

Par ailleurs, FLOERSHEIM (37), lors d'essai de greffes de peau chez la souris, constate que l'acide rétinoïque provoque un renforcement de la réponse immunitaire avec rejet accéléré du transplant.

L'action de l'acide rétinoïque semble être en opposition avec tous les agents cytotoxiques utilisés ce jour dans le traitement du cancer (91) qui exercent eux une influence sur ces tumeurs transplantables, mais aucune sur les papillomes et carcinomes cutanés induits chimiquement.

3) Résultats cliniques de l'acide rétinoïque :

A la suite des résultats expérimentaux encourageants, de nombreuses études ont porté sur l'application de l'acide rétinoïque en clinique dermatologique et cancérologique, soit par voie locale, ou générale.

L'application locale d'acide rétinoïque à des concentrations comprises entre 0,05 et 0,1 % s'est imposée dans la thérapeutique de l'acné (73)(74)(121)(137).

Depuis 1962, STUTTGEN (148) utilise l'acide rétinoïque dans le traitement local des kératoses aux concentrations de 0,1 à 1 % le plus souvent dans des pommades.

Des résultats ont aussi été obtenus dans l'ichtyose (47)(137), le psoriasis (48)(105), mais aussi la maladie de Darier, la porokératose de Mibelli, le lichen plan, les leucoplasies buccales, les kératodermies palmoplantaires et le pytiriasis rubra-pilaire (122).

Le résultat clinique a été favorable sur les kératoses actiniques, pré-cancéreuses et les épithéliomas basocellulaires (7). L'acide rétinoïque appliqué localement à 0,1 et 0,3 % pendant 3 à 10 semaines, entraîne sur 60 cas de kératose actinique 24 guérisons complètes, 27 guérisons partielles et 9 cas inchangés ; sur 16 cas d'épithélioma basocellulaire, on obtient 5 guérisons complètes, 10 guérisons partielles et un cas inchangé.

Des examens histologiques, histochimiques au microscope électronique et des études cinétiques de prolifération ont été effectués après application locale d'acide rétinoïque ; ces études ont permis d'acquies de nouvelles connaissances sur l'action et le point d'attaque sur la peau. D'après ces études (120), l'effet essentiel de l'acide réti-

noïque sur l'épiderme consiste en une stimulation de la prolifération et une inhibition de la différenciation et de la kératinisation normale, s'accompagnant d'un changement dans la différenciation de l'épiderme.

Le résultat clinique a été considéré comme bon dans la majorité des affections en question, mais il a été parfois compromis par d'importants phénomènes d'irritation locale, comme un érythème et une desquamation qui, dans un certain nombre de cas, ont contraint à interrompre le traitement.

L'effet thérapeutique et les phénomènes d'irritation sont fonction de la concentration utilisée et de la fréquence d'application ; à ce jour, l'emploi local d'acide rétinoïde se justifie dans l'acné.

Du fait des phénomènes d'irritation cutanée, on a essayé d'utiliser l'acide rétinoïque per os dans les affections telles que le psoriasis (127), l'ichtyose (33), le naevus verruqueux (149), le lichen plan cutanéomuqueux (58), la maladie de Darier (59)(149), l'acné (137) (149), ainsi que dans les leucoplasies (129) à la posologie de 20 à 100 mg/jour avec de bons résultats.

De même, des résultats encourageants ont été obtenus sur la papillomatose vésicale (34) où sur 33 cas on a constaté 10 cas de régression totale, 12 cas de régression partielle, 7 cas inchangés et 4 cas aggravés.

IV) SELECTION DE NOUVEAUX DERIVES :

Bien que d'un point de vue scientifique les résultats obtenus et rapportés apparaissent encourageants, ce traitement ne peut être recommandé de façon courante car l'acide rétinoïque per os provoque aussi chez l'animal aussi bien que chez l'homme les effets toxiques du syndrome d'hypervitaminose A (95).

Chez l'homme, les symptômes les plus fréquents sont les altérations cutanées telles qu'érythème, desquamation, chute des cheveux, les altérations des muqueuses avec chéilite, stomatite, conjonctivite,

des désordres hépatiques et des signes d'hypertension intra-cranienne avec céphalées.

Tous ces symptômes interdisent l'emploi à des doses fortes, lesquelles sont nécessaires pour traiter avec succès les désordres cutanés et les lésions pré-cancéreuses, particulièrement les carcinomes.

Par conséquent, la synthèse d'analogues de l'acide rétinoïque a été entreprise pour obtenir des produits combinant une forte action et une forte spécificité tumorale à la fois, avec une faible toxicité.

A cette fin, un nouveau système d'échelle a été étudié et appliqué, qui permet maintenant de détecter une dissociation entre l'effet anti-tumoral et le syndrome d'hypervitaminose, définissant l'index thérapeutique.

L'index thérapeutique a été défini par BOLLAG (11)(12) comme le rapport entre :

1- la dose donnée par voie intra-péritonéale une fois par semaine durant deux semaines, provoquant une régression de 50 % de papillomes induits chimiquement chez la souris,

2- et la dose journalière la plus basse, par voie intra-péritonéale, provoquant un certain degré d'hypervitaminose A.

Chez la souris, cette dernière apparaît manifeste sous la forme d'une perte de poids, d'une desquamation cutanée, d'une chute de poils et de fracture osseuse. Un système de graduation de zéro à quatre (absent à très important) pour chaque symptôme mentionné est utilisé.

L'hypervitaminose A étant considérée par définition comme atteinte lorsque la somme des symptômes additionnés atteint au moins trois

$$\text{Index thérapeutique} = \frac{\text{Régression des papillomes : ED 50 \%/semaine}}{\text{Hypervitaminose : dose minimum/jour}}$$

Plus l'index thérapeutique est petit, plus le produit est actif.

Ainsi, l'index thérapeutique nous permet de comparer les analogues de l'acide rétinoïque, les uns aux autres.

Sur la suggestion de SPORN (142), les analogues de l'acide rétinoïque sont maintenant appelés rétinoïdes, analogues à l'appellation caroténoïdes ou stéroïdes, incluant les analogues à la fois naturels et synthétiques de la vitamine A.

La molécule d'acide rétinoïque est composée de trois unités principales qui sont :

- un groupe cyclique initial,
- une chaîne polyénique,
- un groupe polaire terminal.

Selon les principes chimiques, chacun de ces composants peut être modifié, si bien qu'un nombre illimité de rétinoïdes peuvent en résulter, du moins en théorie.

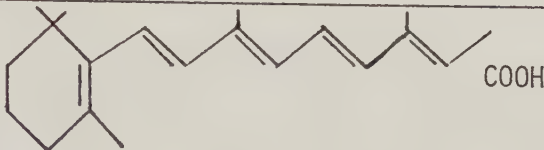
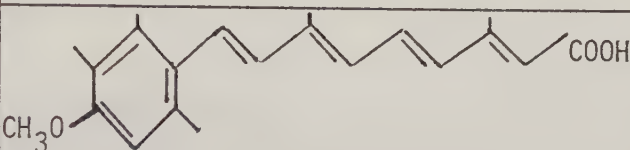
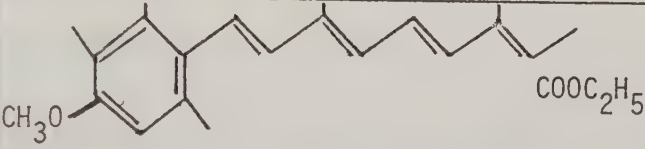
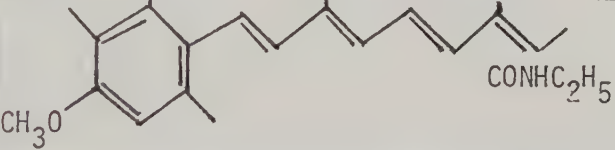
C'est grâce aux travaux sur les caroténoïdes qu'il a été possible d'arriver à la synthèse des rétinoïdes.

Ils comprennent :

- un noyau aromatique p méthoxytriméthylphényl,
- un groupe polaire terminal qui est soit :
 - . un carboxyl,
 - . un ethoxycarbonyl,
 - . un éthyl amide.
- une même chaîne polyénique que l'acide rétinoïque.

Dans le tableau II, sont comparés les principaux rétinoïdes et leur index thérapeutique.

TABLEAU II :

RO numero	Structure Chimique	Index thérapeutique
1-5488 Acide Rétinoïque		$\frac{400}{80} = 5$
10-1670		$\frac{50}{100} = 0,5$
10-9359		$\frac{25}{50} = 0,5$
11-1430		$\frac{50}{100} = 0,5$

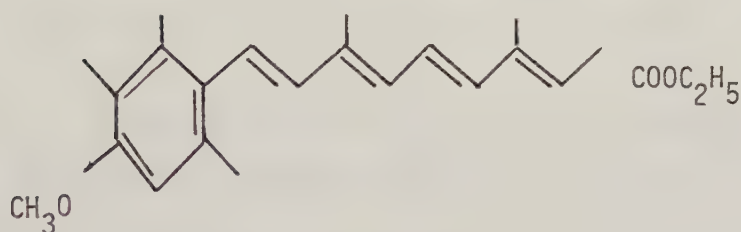
On voit que l'index thérapeutique de certains de ces nouveaux rétinoïdes peut être dix fois plus élevé que celui de l'acide rétinoïque. C'est le cas pour le RO 10 9359, rétinoïde aromatique, que nous allons étudier maintenant.

LA RETINOIDE AROMATIQUE (RO 10 9359)

I) STRUCTURE :

La rétinoïde aromatique (RO 10 9359) ou TIGASON comprend :

- un noyau aromatique méthoxytriméthylphényl,
- un groupe polaire terminal éthoxycarbonyl,
- une chaîne polyénique.



II) DONNEES PHYSICOCHIMIQUES :

1) Poids moléculaire : 354

2) Point de fusion : 88-89° centigrade

3) Solubilité :

eau	< 0,01 g %
alcool absolu	0,25 g %
méthanol	0,03 g %
propylène glycol	0,05 g %
éthanol/propylène glycol (1/1)	0,20 g %
acétone	13 g %
éther	13 g %
acétate d'éthyle	> 20 g %

4) Stabilité :

- substance pure dans l'obscurité, à l'état sec en récipient clos, à 45°C et 65°C ; pas de décomposition en trois mois.

- dans l'obscurité, à l'état sec, un récipient ouvert (entrée d'oxygène) à température ambiante, il n'y a pas de décomposition en 2 semaines,

- dans 0,5 % d'alcool absolu, dans l'obscurité, en récipient ouvert, il n'y a pas de décomposition,

- substance pure après trois à six heures d'exposition à la lumière et dans 1 % de benzol ; on constate une décomposition de 30 à 50 %,

- substance pure, en lumière diffuse et dans 0,5 % d'alcool absolu, après une à deux semaines, on constate une décomposition à 20 %.

Le RO 10-9359 est donc dans une large mesure stable en présence d'oxygène, mais très sensible à la lumière (122).

III) PHARMACOLOGIE :

Comme, il a été dit plus haut, l'index thérapeutique du RO 10 9359 (TIGASON) est dix fois plus important que celui de l'acide rétinoïque.

De même que l'acide rétinoïque, le RO 10 9359 amène la régression des papillomes et des carcinomes cutanés induits chimiquement sur des souris suisses Albinos.

BOLLAG et al. (11)(12) mesurent le diamètre des papillomes et carcinomes au jour zéro et quatorze ; la rétinoïde étant donnée soit per os, soit par voie intra-péritonéale.

En ce qui concerne les papillomes, ils observent dans le groupe témoin, non traité au jour 14, une progression de 23,2 % du diamètre des papillomes, alors que dans le groupe traité, ceux ci régressent en fonction de la dose donnée et du mode d'administration (tableau III).

TABLEAU III

Dose en mg/kg une injection intra péritonéale/semaine	Moyenne des sommes du diamètre des papillomes en mm par animaux		Modification de la moyenne totale du diamètre des papillomes J = 14
	Jour zéro	Jour 14	
Groupe témoin	21,1	26	+ 23,2 %
12,5 mg/kg	24,8	17,5	- 30,2 %
25	24,4	12,5	- 48,8 %
50	20,4	9,1	- 55,4 %
100	28	8,5	- 69,6 %
200	25,5	6,6	- 74,1 %

Avec une injection intra-péritonéale de 200 mg/kg, une fois par semaine, ils constatent une réduction du diamètre des papillomes de 74,1 % au 14ème jour, alors qu'il faut 400 mg/kg/semaine per os si on veut obtenir le même résultat.

L'effet sur les carcinomes est aussi important (Tableau IV). Alors que la moyenne du volume des carcinomes des souris non traitées augmente de plus de 92,7 %, le volume des carcinomes chez les animaux traités par voie intra-péritonéale à raison d'une fois/semaine à la dose de 200 mg par kilo, régresse de 53,4 % au 14ème jour et de 72,2 % au 14ème jour si la dose est de 400 mg par kilo. Les fortes doses employées provoquent toutefois des effets toxiques.

Par ailleurs, à côté de l'effet thérapeutique net et important, il a été démonstré l'effet préventif prophylactique de ce rétinoïde aromatique (13).

TABLEAU IV

	Volume moyen des carcinomes en mm ³		Modification du volume
	Jour zéro	Jour 14	
Groupe Témoin	600,1	1156,4	+ 92,7 %
400 mg/kg	525,5	146,3	- 72,2 %
200 mg/kg	619,3	288,9	- 53,4 %

Sur des animaux, le R0 10 9359 est donné per os à la dose de 30 mg/kilo, cinq jours par semaine pendant la phase active de la carcinogénèse, induite par le diméthyl benzanthracène ; cette expérience faite sur les souris s'étale jusqu'au jour 293, et porte sur deux groupes de souris comprenant 66 sujets chacun.

Sur les papillomes, on constate un nombre moyen de tumeurs par souris de 12,4 au jour 293, tandis que dans le groupe traité le nombre est réduit à 1,1.

Le volume moyen des papillomes par animaux montre une plus forte différence passant de 426,3 mm³ à 6,8 mm³ pour ceux traités.

En ce qui concerne les carcinomes, le résultat prophylactique est encore plus important.

Dans le groupe traité, sur les 56 animaux restant au jour 293, seul quatre carcinomes sont observés ; sur les 10 animaux manquant, par rapport au nombre initial, deux sont morts de carcinome et huit d'autre cause.

Dans le groupe non traité, sur les 47 animaux restant au jour 293, on dénombre 46 carcinomes ; sur les 19 animaux manquant, 9 sont

morts de carcinomes et 10 d'autre cause.

Il ressort que le nombre de carcinomes est réduit au dixième dans le groupe traité.

A la fin de l'expérience, seuls cinq animaux sur 47 du groupe témoin restant sont indemnes de toute lésion papillomateuse ou cancéreuse, alors que 32 animaux sur 56 du groupe traité sont indemnes de toute lésion.

En somme, on constate une forte diminution du nombre de papillomes et de carcinomes et ce à des doses ne provoquant pas de signes d'hypervitaminose A chez la souris, hormis une fine desquamation cutanée.

La conclusion est donc que le rétinoïde aromatique R0 10 9359 possède une action thérapeutique et prophylactique nette sur les tumeurs épithéliales bénignes ou malignes induites chimiquement. En ce qui concerne l'action régressive sur les papillomes et les carcinomes, elle est supérieure à celle de l'acide rétinoïque comme le montre son index thérapeutique dix fois plus grand.

Il est intéressant de noter qu'en dépit d'une forte activité contre ces tumeurs épithéliales induites chimiquement, le R0 10 9359 comme l'acide rétinoïque, est inactif sur les tumeurs transplantables à l'exception du chondrosarcome transplantable de rat (140)(155).

Il ressort aussi de l'étude sur l'action prophylactique sur les tumeurs induites que l'effet antitumoral n'est pas forcément lié au développement de l'hypervitaminose A, et qu'une dissociation entre ces deux propriétés pourrait conduire à un maniement thérapeutique plus important (91).

A la suite de ces travaux principaux, de nombreuses études ont été publiées montrant l'effet thérapeutique et prophylactique de ces rétinoïdes sur la métaplasie et les lésions pré ou néoplasiques, sur des modèles in vitro et in vivo (72)(79)(91)(143)(145).

IV) TOXICOLOGIE (122) :

1) Toxicologie aiguë (D.L. 50 en mg/kg) :

	Souris		Rat	
	voie orale	voie intra-péritonéale	voie orale	voie intra-péritonéale
24 heures	> 4000	> 4000	> 4000	> 4000
10 jours	3700	1400	> 4000	> 4000
20 jours	3700	1000	> 4000	3500

2) Toxicologie chronique (essai sur 13 semaines) :

a) Sur des rats :

Avec une administration orale quotidienne et comparée par rapport à un groupe témoin :

- 2 mg/kg/jour : bonne tolérance sans modification de la prise de poids, des constantes hématologiques et biologiques sanguines, des examens d'urines, de l'histologie,

- 6 mg/kg/jour : tout d'abord, ralentissement de la prise de poids qui se stabilise ensuite ; fréquentes fractures osseuses après deux semaines ; légère anémie et légère élévation de la glycémie, de l'urée sanguine et des phosphatases alcalines ; puis fractures osseuses avec modifications histologiques,

- 12 mg/kg/jour : après 6 semaines, mort de la plupart des animaux. Après 4 à 6 semaines, hémococoncentration, modification ionique, fractures osseuses, hyperkératose gastrique, atrophie de l'épithélium germinatif,

- 20 mg/kg/jour : après 3 semaines, mort de la plupart des animaux. Auparavant, surviennent fractures osseuses, élévation de la glycémie, de l'urée sanguine, des phosphatases alcalines et abaissement du calcium sérique.

b) Sur des chiens :

Avec une administration orale quotidienne et comparée par rapport à un groupe témoin :

- 3 mg/kg/jour : bonne tolérance,
- 10 mg/kg/jour : pas de modification de la prise de poids ni des examens de laboratoire,
- 30 mg/kg/jour : perte de poids de 8 %, perte de la pigmentation, des poils, en particulier aux articulations des pattes avec érythème, érythème de la gueule, hyperplasie de la moelle osseuse ; pas de modifications des paramètres hématologiques, biologiques et urinaires, ni histologiques.

3) Embryotoxicité - Tératogénicité :

a) Lapin :

Administration orale du 7ème au 19 ème jour de gravidité :

doses utilisées : 0 mg/kg/jour (témoin)

0,5 ; 1 ; 2 mg/kg/jour

- après 0,5 et 1 mg/kg/jour, les paramètres de reproduction mesurés (taux de résorption, poids foetal) correspondaient aux valeurs témoins. Il n'a pas été observé d'effets tératogènes.

- après 2 mg/kg/jour, il se produit davantage de résorption, en même temps qu'il se manifeste à ces doses des effets tératogènes (anomalie du squelette, fissure de la voute palatine).

b) Rat :

Administration orale du 7ème au 16ème jour de gravidité :

doses utilisées : 0 mg/kg/jour (témoin)

2, 4, 9 mg/kg/jour.

Tous les animaux gravides ont bien supporté les doses utilisées sans influence sur la prise de poids. Dans tous les groupes de dose, on a toutefois constaté un effet embryotoxique du produit, plus ou

moins marqué suivant la dose. Avec 2 et 4 mg/kg/jour, on a observé un taux de mortalité augmenté des portées ainsi que davantage de variations du squelette. Avec 8 mg/kg/jour, ces phénomènes étaient plus marqués et plus fréquents.

Dans un autre essai, on a étudié les effets du RO 10 9359 dans la période péri et post-natale. Les mères ont reçu à partir du 16ème jour de gravidité jusqu'au 23ème jour de la vie des petits les doses suivantes par voie orale : 0 (témoin), 2, 4, et 8 mg/kg/jour. Les doses de 2 et 4 mg/kg/jour ont été supportées sans réaction par les mères ; le développement péri et post natal des petits n'a pas été influencé ; les taux de reproduction et d'élevage se situaient dans les limites de la normale.

A 8 mg/kg/jour, on a constaté un net effet foeto-toxique sous la forme d'une augmentation des mort-nés. La prise de poids des petits a été inhibée pendant la période de lactation, la chance de survie fortement réduite.

En outre, il a été effectué sur la même espèce des études sur la fertilité et la capacité de reproduction générale. Des rats mâles ont reçu dix semaines avant et pendant l'accouplement, les rats femelles deux semaines avant, pendant l'accouplement et pendant toute la période de gravidité et de lactation 0 mg/kg (témoin), 1, 2,5, et 5 mg/kg/jour par voie orale. Avec 1 et 2,5 mg, pas de modifications ; avec 5 mg/kg/jour, élimination de la volonté d'accouplement et du succès de la saillie. La prise de poids et la capacité de survie des petits étaient diminuées.

Ainsi, l'acide rétinoïque aromatique présente des propriétés tératogènes chez les animaux de laboratoire ; la prudence veut que l'on s'entoure d'un traitement anti-conceptionnel fiable chez les patientes susceptibles de devenir enceintes.

4) Carcinogénicité :

Des études sur des rats SPRAGUE-DAWLEY mâles ont révélé que le RO 10 9359 à des doses de 8, 16, 32 mg/kg par voie orale, 3 fois par semaine, n'a pas d'effet syncarcinogène ni carcinogène. Comme

carcinogène, on a utilisé en même temps que le R0 10 9359 le butyl butanol-nitrosamine ou le 1-2 diméthyl-hydrazine. Ce sont le nombre des tumeurs formées et les temps d'induction par rapport aux témoins qui permettent de tirer des conclusions.

V) METABOLISME :

Le métabolisme du R0 10 9359 a été étudié par HANNI (60)(61) avec difficulté puisque le produit est insoluble dans l'eau.

Puisqu'il n'est pas possible d'ioniser l'ester R0 10 9359, pour obtenir une meilleure solubilité aqueuse, la dissolution de cette drogue est faible. Du fait de sa faible solubilité aqueuse, il n'est pas possible de trouver une forme injectable chez l'homme. Ainsi, il n'est pas possible d'explorer les taux plasmatiques de ce produit après injection intraveineuse ; aussi, les études ont été réalisées après administration orale de R0 10 9359 à la dose de 100 mg à un volontaire.

Ce produit atteint une concentration plasmatique maximale de 600 mg/ml à la 4ème heure, témoignant d'une absorption relativement faible. Il est éliminé exclusivement par une biotransformation en un métabolite principal d'une demi vie de 3 heures environ ; ce métabolite principal correspond à l'acide R0 10 1670 qui dérive de l'ester par hydrolyse enzymatique. Le métabolite est biologiquement actif et par conséquent, il est important de mesurer ses concentrations plasmatiques ; sa concentration plasmatique maximale est de plus de 1000 mg/ml environ trois heures après l'administration de R0 10 9359 et sa demi vie d'élimination est d'environ 45 minutes.

Pour déterminer la proportion excrétée de rétinoïde R0 10 9359 chez l'homme, un produit radioactif tritié a été administré. Durant les huit premiers jours suivant l'administration orale de R0 10 9359 (2 mg/kg) chez l'homme, la radioactivité excrétée dans l'urine est d'environ 12 % de la dose. Dans le même temps, l'excrétion fécale est de 75 %. Une partie de la quantité excrétée dans les fécès se trouve sous forme non dégradée, qui n'est pas réabsorbée. Toutefois, des expérimentations animales sur chiens révèlent que la plus grande partie du produit radioactif est absorbé et arrive dans les fécès par l'excrétion biliaire.

Afin d'étudier la distribution de cette drogue et ses métabolites dans le corps humain, le produit est mesuré dans les différents organes de rat, par combustion ; 2 mg/kg de ce produit sont administrés per os à des rattes et les tissus sont analysés à intervalles variables.

Le foie a particulièrement un fort taux de radioactivité absorbée. Les valeurs obtenues correspondent à l'absorption totale de radioactivité par le foie dans son ensemble, qui est de 16 % de la dose orale. Tous les autres tissus ont accumulé moins de 0,3 % de la dose donnée (tableau V).

TABLEAU V

Tissus	dpm 10 ⁴ /g tissu	
foie	370	
tissu graisseux	15	
glandes surrénales	75	
peau	13	
ovaire	27	Radioactivité par gramme de tissu chez le rat, six heures après administration orale d'une seule dose de R0 10 9359 radioactif
glandes salivaires	12	
reins	28	
poumon	16	
cerveau	7	
rate	10	
coeur	19	
muscle strié	6	
sang par ml	12	

En ce qui concerne le métabolisme proprement dit, il est admis que le R0 10 9359 est excrété sous forme dégradée. L'ester R0 10 9359 est hydrolysé par une estérase dans l'intestin, le foie et le sang et devient le R0 10 1670.

Toutefois, d'autres métabolites sont observés tel que le composé phéno1 dans la bile. Ces deux métabolites sont plus tard liés dans le foie à l'acide glycuronique, sont éliminés par la bile puis dégradés

par des enzymes dans l'intestin et alors réabsorbés dans une certaine mesure. L'oxydation de la chaîne tétraénique donne d'autres métabolites avec une chaîne latérale raccourcie qui sont éliminés dans l'urine.

La chaîne latérale tétraénique est raccourcie de 4, 6 ou 9 atomes de carbone. La plupart de ces métabolites sont des acides ; l'un étant une γ -lactone. Chez l'homme, 80 % des métabolites urinaires sont identifiés.

Les métabolites isolés de l'urine humaine, contenant une chaîne latérale rétinoïque raccourcie, pourraient dériver d'un composé voisin par une voie métabolique spéciale. HANNI (61) suggère que la dégradation métabolique de la chaîne latérale tétraénique des rétinoïdes mentionnés, débute par une oxydation du carbone 14 et la perte de l'atome de carbone terminal par décarboxylation, donnant un acide à 19 atomes de carbone. Une oxydation du carbone 12 de cet acide à 19 atomes de carbone donnerait un acide β keto. Puisque cet acide β keto ne peut être stable, la perte de l'acide propionique pourrait conduire à des intermédiaires avec une ossature de 16 atomes de carbone, qui pourraient être les précurseurs directs des lactones. Une beta oxydation pourrait par la suite donner des métabolites à 14 et 11 atomes de carbone.

En conclusion, une chaîne latérale tétraénique intacte semble être nécessaire pour l'activité biologique de ces rétinoïdes.

VI) CLINIQUE :

A) Dans le psoriasis :

OTT et BOLLAG en 1975 (112) utilisent les premiers cette rétinoïde dans le psoriasis. Après deux mois de traitement à la dose quotidienne de 100 mg, ils obtiennent une amélioration de 50 à 100 % des lésions chez 15 patients sur 24.

Par ailleurs, avec un traitement d'entretien à doses dégressives, ils obtiennent au bout de six mois une amélioration supérieure à 50 % chez 10 patients traités, sur un total de 11 patients.

Les mêmes auteurs (113) constatent que les formes sévères répondent mieux que les formes simples : sur 12 patients atteints de psoriasis modéré, ils obtiennent 2 succès alors que chez les 11 patients atteints d'un psoriasis sévère, seul un patient ne réagit pas.

SCHIMPH en 1976 (135) confirme le meilleur résultat dans les formes sévères et constate que l'effet thérapeutique se manifeste après le 14ème jour au 21ème jour.

DAHL (24) obtient le blanchiment de 8 malades sur 15 atteints de psoriasis vulgaire, après une période moyenne de 9 semaines de traitement à la dose de 100 mg/jour.

DOMINGUEZ-SOTO (29) obtient une rémission complète et 9 bons résultats sur un total de 20 patients traités pendant 8 semaines.

FREDRIKSSON (40-42) constate que l'amélioration se poursuit près de six semaines après arrêt du traitement dans le psoriasis vulgaire alors que la rechute survient un mois après dans les formes pustuleuses. Il note plus de 90 % d'amélioration chez la moitié de ses patients après 4 à 8 semaines de traitement.

GATTI (49) obtient après 6 à 17 semaines de traitement à la dose de 25 à 100 mg par jour 10 % de blanchiment et 60 % d'excellent résultat.

ORFANOS et GOERZ (102) obtiennent 120 bons à très bons résultats chez 196 patients à la dose de 1 mg/kg/jour, réduite par la suite ; l'effet de ce produit se manifeste surtout dans les formes érythrodermiques et pustuleuses, alors que l'arthropathie psoriasique ne répond pas.

Pour ses auteurs (108), il est nécessaire de faire un traitement d'entretien en réduisant les doses, pour garder le bon résultat ; l'arrêt du traitement étant suivi par une rechute. Les rémissions semblent être de 2 à 3 mois.

OTT (114) obtient 39 résultats satisfaisants à excellents chez 55 patients en 2 à 6 mois de traitement à la dose de 1 mg/kg/jour réduite à 50 mg/jour après 2 à 8 semaines de traitement.

PETTIT (119) obtient, après six semaines de traitement à la dose de 75 mg/jour, 14 bons à très bons résultats chez 16 patients alors qu'il note 2 très bons résultats chez 15 patients soumis à des placebos.

D'autres études ont été publiées qui confirment les résultats obtenus (16)(52)(57)(68)(160).

B) Autres affections :

Le rétinoïde aromatique a été appliqué avec des succès soit spectaculaires, soit variables dans la maladie de Darier (3)(20)(64)(103)(104)(135), dans l'ichtyose (3)(28)(117)(150)(159), dans l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse (4)(136)(159), dans les kératodermies palmoplantaires (3)(46), dans le lichen plan cutanéomuqueux (3)(20)(31)(134)(138)(159), dans les leucoplasies muqueuses buccales (3)(20)(75), dans la maladie de Sneddon-Wilkinson (38)(131), dans le naevus épidermique verruqueux systématisé (62) et autres affections.

VII) CONTROLES HISTOLOGIQUES :

A) Dans le psoriasis :

En 1978, ORFANOS et RUNNE (106) publient les résultats histologiques obtenus chez 3 patients, une, deux et trois semaines après le début du traitement par le RO 10 9359. Leurs conclusions principales sont :

- une accentuation de l'inflammation avec quelques cellules dégénératives de la couche malpighienne,
- une accumulation extracellulaire de matériel mucus like, dont la synthèse semble se faire dans les kératinocytes ; le matériel

mucus like étant ensuite transféré dans les espaces extracellulaires par un phénomène de vacuolisation,

- une réapparition des granules de kératohyaline surtout après la 2ème semaine,
- une normalisation des autres désordres pathologiques non seulement épidermiques, mais aussi dermiques, en particulier l'apparition de capillaires dans le derme papillaire.

Ces faits sont en accord avec les résultats sur l'épiderme humain après application locale d'acide rétinoïque, comme l'a montré PLEWIG en 1971 (120) : l'acide rétinoïque augmente la division cellulaire dans la couche épineuse de l'épiderme.

Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans le psoriasis par l'acide rétinoïque per os (127) :

- restauration de la couche granuleuse allant parfois jusqu'à l'hypergranulose,
- disparition de l'acanthose et de la parakératose.

Par ailleurs, la normalisation du psoriasis pustuleux se fait après passage par un stade de psoriasis vulgaire (108). Pour ces auteurs, il se pourrait que le matériel mucoïde observé dans l'espace intercellulaire protège l'épiderme de l'invasion par les leucocytes ; la réapparition de la couche granuleuse pourrait indiquer la normalisation de la kératinisation et aussi la restauration de la différenciation cellulaire.

DIERLICH (27) publie une étude chez 16 malades psoriasiques recevant le RO 10 9359 à la dose de 1 mg/kg/jour soumis à des méthodes autoradiographiques réalisées avant, 24, 48 heures, une semaine puis trois semaines après le début du traitement sur des zones saines et atteintes.

Durant la première semaine, aucune modification significative n'est retrouvée dans tous les paramètres cellulaires.

Toutefois, après trois semaines de traitement continu, l'index de thymidine tritiée est fortement abaissé ; la durée du temps de synthèse de DNA est raccourci, tandis que la durée du cycle cellu-

laire est inchangée.

Pour ces mêmes auteurs, la rétinoïde aromatique possède une influence distincte sur la prolifération cellulaire épidermique, vers une normalisation à la fois dans l'épiderme sain et atteint chez le psoriasique. Le temps nécessaire pour ces effets indique que la drogue ne doit pas interférer directement avec le cycle cellulaire.

HEIBREDER (63) constate après traitement par le R0 10 9359 :

- un oedème important du corps papillaire,
- une dilatation importante des capillaires,
- un infiltrat inflammatoire important à prédominance lymphocytaire,
- au niveau de l'épiderme, les faits les plus importants sont :
 - . la perte de la couche cornée,
 - . l'exosérose importante,
 - . la migration des neutrophiles.

B) Papillomes cutanés :

MATTER et BOLLAG (90) constatent qu'une diminution tumorale survient dans les 7 jours après une simple injection de R0 10 9359. Une étude réalisée en microscopie électronique montre :

- 1- Une forte augmentation de la production de mucopolysaccharides, et une augmentation de leur sécrétion dans l'espace intercellulaire ; les rétinoïdes ayant montré une influence favorable sur la synthèse des mucopolysaccharides (26)(83).
- 2- Une labilisation de la membrane plasmique aboutissant à une vacuolisation et à la fuite des constituants cytoplasmiques dans l'espace extracellulaire.
- 3- Une augmentation des lysosomes.
- 4- Une formation de nombreuses cellules nécrotiques.

Pour eux, la nécrose cellulaire est le phénomène le plus important, du principalement à la labilisation de la membrane plasmique ; mais d'autres phénomènes, comme l'augmentation de la production de mucopolysaccharides sécrétés dans l'espace extracellulaire peuvent aussi jouer un rôle dans la régression des papillomes.

Par ailleurs, pour ces mêmes auteurs, le RO 10 9359 n'a pas ou très peu d'action sur la peau normale, ce qui est en contraste avec les études faites par application locale d'acide rétinoïque sur peau normale (164).

Enfin, FRIGG et TORHOST (43) montrent que l'administration intrapéritonéale d'une seule dose de 1000 mg/kilo de poids à des souris femelles entraîne une régression de 29 % du diamètre moyen tumoral après 3 jours et de 51 % après 7 jours. Dans les tumeurs, le nombre de cellules synthétisant le DNA et la longueur du cycle cellulaire ne sont pas affectés par les rétinoïdes ; aussi, le mode d'action au niveau de la prolifération cellulaire peut être exclu : la régression de ces tumeurs n'est pas une conséquence d'une inhibition de l'activité proliférative.

Mesurées de façon histométrique, il apparaît que la perte de la couche cornée et la formation de nécroses, trois à dix fois plus importantes que le groupe placebo, sont les facteurs les plus importants de la régression tumorale provoquée par les rétinoïdes. Par ailleurs, ils constatent qu'après 7 jours, la proportion de stroma dans la tumeur est augmentée et la dilatation des vaisseaux et l'œdème du stroma proche de la nécrose sont fréquents.

Les études histologiques faites dans le psoriasis et les tumeurs épithéliales permettent de comprendre en partie seulement le mécanisme d'action des rétinoïdes.

VIII) MECANISME D'ACTION :

Il semble que les rétinoïdes agissent essentiellement au niveau de la différenciation cellulaire et non de la prolifération, comme le confirment les études faites dans le psoriasis (27) et les tumeurs

épithéliales (43). Le retour à une différenciation cellulaire normale semble se faire à travers un stade d'inflammation importante, avec réapparition de la granuleuse dans le psoriasis, alors que les phénomènes de nécrose semblent être importants dans les tumeurs cutanées.

Quoiqu'il en soit, il existe sur le plan ultrastructural un phénomène identique :

formation de matériel mucoïde, à l'intérieur des cellules, puis par un phénomène de vacuolisation de la membrane plasmique, ce matériel mucoïde riche en mucopolysaccharides est sécrété dans les espaces intercellulaires (91).

Il est aisé de concevoir que le gonflement de l'espace intercellulaire peut conduire à une séparation puis à la mort cellulaire, d'autant plus si l'on constate une réduction des desmosomes et des tonofilaments.

Par ailleurs, une autre action possible des rétinoïdes peut consister dans leurs effets immunologiques. Ainsi, il a été trouvé que les rétinoïdes accélèrent le rejet de greffes cutanées (37)(70), et qu'ils ont un effet immunitaire immédiat dans plusieurs systèmes tumoraux (35)(92)(139)(152).

Pour MAHRLE (88), les rétinoïdes protégeraient contre les tumeurs par attaque du noyau et activation du RNA alors que pour KOHL (76), le mécanisme d'action des rétinoïdes dans la protection contre certains carcinogènes reposerait sur une inhibition de l'activation de la procarcinogénèse.

Par ailleurs, il a été découvert une protéine cellulaire porteuse d'acide rétinoïque (18)(100)(132)(133) ; cette protéine pourrait être nécessaire au préalable pour l'action des rétinoïdes. D'autres auteurs (69)(132) suggèrent que seuls les rétinoïdes porteurs d'un groupe carboxylique libre sont liés à cette protéine, en rapport avec leur activité biologique sur la kératinisation et la métaplasie muqueuse.

IX) POSOLOGIE :

On peut recommander (122) une posologie de 1 mg/kg de poids corporel et par jour. Pour un poids de 50 à 75 kilos, il faut toutefois recommander plutôt un relèvement de dose jusqu'à 75 mg, qu'une réduction à 50 mg par jour ; il ne faut pas dépasser 100 mg par jour. Compte tenu du temps de demi élimination, la dose journalière doit être fractionnée en 2 ou 3 prises.

La durée d'emploi de cette posologie initiale est limitée pratiquement dans tous les cas par l'apparition d'effets secondaires, la plupart du temps après 2 à 6 semaines.

La dose journalière ainsi ajustée se situe la plupart du temps aux environs de 50 mg. Il faut l'utiliser si le résultat thérapeutique continue d'être bon aussi longtemps qu'une amélioration cutanée optimale n'est pas atteinte ou jusqu'à ce que des effets secondaires plus marqués réapparaissent obligeant à nouveau la réduction des doses.

La dose pour un traitement de longue durée ou d'entretien se situe entre 25 et 50 mg/jour. Si une récurrence se manifeste à cette posologie, on peut de nouveau administrer une dose plus élevée jusqu'à rémission.

Ainsi, si la dose de départ est à adapter au poids corporel, de manière fixe, par contre, la dose d'entretien doit être adaptée individuellement suivant le degré des effets secondaires tolérables et le résultat thérapeutique.

X) EFFETS SECONDAIRES :

Ce sont les signes typiques d'une hypervitaminose A et par conséquent leur intensité dépend pour beaucoup de la dose (122).

Viennent en premier lieu les symptômes d'exsiccose sur les muqueuses et la peau, ainsi que des altérations des phanères (cheveux et

ongles). Il se produit au bout d'une prise d'environ 8 à 14 jours chez tous les patients une chéilite sèche avec parfois formation de crevasses et une rhinite sèche, et parfois une conjonctivite. Quelques jours après commence, souvent accompagnée d'érythème et de prurit, une desquamation de la peau et parfois une exfoliation. Ceci peut, en particulier sur les régions de la peau exposées (pauvre de la main, plante des pieds) entraîner un amincissement de la peau qui peut être gênant (52). Des purpuras pétéchiiaux observés chez certains patients et s'accompagnant d'un allongement du temps de saignement doivent être attribués à l'amincissement de la peau avec surcharge des capillaires ; il n'a pas été mis en évidence d'altération des facteurs de coagulation.

Sur les ongles, on a pu constater parfois une croissance plus rapide, parfois une croissance plus lente liée à une diminution de la qualité. Ces altérations des ongles disparaissent la plupart du temps lorsqu'on poursuit le traitement. Chez certains patients, ont été observés de façon passagère des panaris.

Dans environ 25 % des cas, il se produit un défluvium capillorum télogène (89) qui presque toujours apparaît pendant la période de réduction de la dose, donc plus tard que les symptômes cutanéomuqueux. Chez environ 4 % des patients touchés par un défluvium important, la chute des cheveux était très marquée. Il semble que les sujets les plus atteints soient les femmes et les patients qui avaient tendance à perdre leurs cheveux dès avant le début du traitement. Après l'interruption du produit, ou la réduction de la dose, les cheveux repoussent de façon viable dans les trois mois. D'autres effets secondaires, bien que très rares, ont été la colpite, des céphalées, des frissons, des sueurs.

Les examens de laboratoire n'ont pas révélé de modifications qui aient permis de conclure à une hémato ou une néphrotoxicité du RO 10 9359 (122).

Dans 309 cas qui ont été traités par le RO 10 9359, on a observé des élévations par rapport aux valeurs initiales de SGPT dans

2,3 % des cas, de SGOT dans 15,9 % et des phosphatases alcalines dans 6,9 % des cas. Ces augmentations ont été faibles dans 80 à 90 % des cas et n'ont pas obligé à interrompre le traitement.

A l'opposé, ORFANOS (110) sur une étude de 235 patients, ne retrouve pas ces modifications ; par contre, le traitement tend à augmenter de façon statistiquement valable le taux de bilirubine et le nombre de monocytes.

Par ailleurs, une étude portant sur le cytochrome P450 et les enzymes hépatiques de rats ne montre aucune influence de ce rétinoïde (51).

La possibilité d'un certain effet de surcharge des cellules hépatiques exercé par le RO 10 9359 n'est pas exclue, même si cet effet ne doit pas être considéré forcément comme une toxicité hépatique spécifique du produit. En effet, les activités des enzymes hépatiques (122) élevées avant le début du traitement, se sont abaissées ou normalisées sous le traitement dans 42 % des cas.

XI) CONTRE INDICATIONS :

En raison d'effets tératogènes et foeto-toxiques possibles, le RO 10 9359 ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Une administration à des femmes en âge de procréer n'est donc acceptable que si une contraception fiable est appliquée.

En cas de lésions hépatiques sévères, il ne faut pas entreprendre un traitement par ce produit, non plus qu'en cas d'insuffisance rénale grave, tant qu'on ne dispose pas d'indication précise sur le degré d'accumulation.

L'emploi du produit chez l'enfant et l'adolescent pourrait, d'après les essais et expérimentations animaux, provoquer des troubles de la croissance osseuse. Il faut ici mettre en balance les lésions possibles et l'utilité thérapeutique (122).

Mais il semble bien que de telles altérations osseuses n'aient jamais été notées chez les enfants traités jusqu'ici et que ce danger potentiel n'ait donc pas été vérifié.



PUVATHERAPIE

Elle associe la prise d'un médicament photosensibilisant, le plus souvent le 8 MOP, à l'exposition à une source lumineuse émettant surtout des UV.A. Son efficacité a été démontrée dans le traitement du psoriasis.

Nous ne reviendrons pas en détail sur le principe de la PUVA étudié par ailleurs (111)(115), mais nous discuterons certains effets à long terme. La photochimiothérapie orale à UV.A, thérapeutique efficace et agréable pour le psoriasis, maladie bénigne, peut elle entraîner un risque de cancérisation cutanée à long terme ?

Le bon sens voudrait que l'on réponde par l'affirmative, car c'est une évidence première que les radiations ultraviolettes solaires sont un des principaux facteurs dans la pathogénie des carcinomes cutanés, mais les études publiées à ce jour ne permettent pas encore de répondre clairement à cette importante question.

I- Ultraviolet et cancer :

En effet, il est reconnu qu'une exposition prolongée au soleil entraîne la formation de cancer cutané (5)(125)(126). Ce sont des épithéliomas basocellulaires, spinocellulaires et des mélanomes. Ceux ci surviennent plus fréquemment sur les zones découvertes : visage, cou, bras, mains (30).

Les races pigmentées qui prennent moins de coups de soleil que les blancs ont moins de cancers et quand celà arrive, on ne les retrouve pas de façon prédominante sur les zones exposées (156).

Chez les blancs, il existe plus de cancers cutanés parmi ceux qui travaillent à l'extérieur que parmi ceux qui travaillent à l'intérieur (50)(82)(156) et par ailleurs, les cancers sont plus fréquents dans les endroits de fort ensoleillement (32)(84)(123)(154)(156).



Par ailleurs, des tumeurs cancéreuses peuvent être produites sur des animaux par des UV.B ou des UV.C (5)(124)(157)(162) tandis que les UVB sont beaucoup plus actifs que les UVC quand à la production d'un cancer cutané (71)(128).

La production d'érythème, d'inflammation chronique et de cancers cutanés par les UV.A seuls a été rapportée par FORBES (39) mais avec une petite composante d'UV.B.

De même, a été démontrée (66)(157) chez des souris dépourvues de poils, la survenue de papillomes et de cancers sept semaines après seulement 3 heures d'exposition à une lumière dont les longueurs d'onde sont comprises entre 290 et 320 nm.

ZIGMAN et al. (166) constatent que des souris albinos exposées à la lumière noire (40 W), douze heures par jour, développent au bout de 60 à 90 semaines un grand nombre de papillomes, d'épithéliomas spinocellulaires, de sarcomes au niveau des régions dépourvues de poils. Les mêmes résultats sont obtenus avec des expositions intermittentes. Il n'est pas possible d'attribuer cet effet strictement aux UV.A. Bien que les lampes émettent essentiellement dans l'UV.A (98 %), 2 % d'UV.B sont néanmoins présents.

Par ailleurs, il a été constaté (151) que les hommes porteurs d'un cancer cutané présentent un érythème plus prolongé aux UV.A que les hommes sains.

II- Photochimiothérapie et cancer cutané :

GRIFFIN (55) et O'NEAL (99) ont suggéré que l'association 8 MOP et ultraviolets pourrait entraîner un cancer. Ils ont en effet observé la formation de cancers spinocellulaires et de fibrosarcomes chez des souris albinos qui ont reçu de grosses doses de 8 MOP et des UV de façon importante. Mais ces cancers surviennent à une fréquence moindre chez les souris à qui on donne oralement le psoralène avec une irradiation UV dont la longueur d'onde est comprise entre 280 et 360 nm ; par contre, ils sont plus fréquents chez les



souris qui sont seulement irradiées ou chez celles qui reçoivent le psoralène par voie intrapéritonéale. Les mêmes auteurs (55)(56) trouvent que chez les souris albinos à la fois l'application locale et l'injection intrapéritonéale de 8 MOP accélèrent la croissance des tumeurs cancéreuses et augmentent la formation de tumeurs dans les zones irradiées par les UV (158). Par contre, l'administration orale à 1 g/kilo de nourriture protège les animaux et ne facilite pas l'induction de tumeur par les UV.

A l'opposé, PATHAK (116) a montré que le 8 MOP ne protège pas les souris albinos contre le cancer, ni ne le stimule ; de même, il n'a pas été constaté de lésions cancéreuses après la prise de 8 MOP à la dose de 20 mg/jour pendant 24 mois (85) ; par ailleurs, l'utilisation du 8 MOP comme protecteur solaire s'accompagne d'une diminution des kératoses sur les zones exposées (65).

En ce qui concerne les dégâts histologiques provoqués par la PUVA, pour certains, ils sont absents (2)(163), alors que COX (23) trouve des dystrophies épidermiques chez la moitié de ses patients et que d'autres observent la présence de substance amyloïde chez quelques patients.

En 1976, fut publié le premier cas de basocellulaire après PUVA (94) et la première étude importante concernant le risque de la PUVA thérapie fut publiée par STERN en 1979 (147).

Sur les 1373 patients étudiés, ils dénombrent 30 patients atteints de cancers cutanés, alors que la population témoin en a 11,4. Ils constatent une modification du rapport basocellulaire, spinocellulaire, au cours de la 2ème et 3ème année, au profit du carcinome spinocellulaire.

Pour eux, les facteurs de risque tumoral sont le type pigmentaire cutané, les antécédents tels que les carcinomes cutanés, les applications de goudron, les radiations ionisantes, les rayons ultraviolets



B et le méthotrexate ; parmi eux, les plus importants étant le type de peau, les antécédents de cancer cutané et les radiations ionisantes.

Les patients au type de peau I et II font plus facilement des tumeurs cutanées. Le risque relatif est de 4,73 alors que pour le type III et IV, le risque est de 1,89.

Chez les patients aux antécédents de radiations ionisantes, le risque de développer un cancer cutané est de 3,68 alors qu'il est de 1,49 s'il n'a pas été exposé.

Enfin, le risque de développer un cancer cutané est cinq fois plus grand chez les patients aux antécédents de carcinome cutané.

Par ailleurs, le nombre de séances reçues avant l'apparition de la première tumeur est significativement plus haut pour les patients avec un spinocellulaire. En fait, les tumeurs observées chez 11 patients sur 12 atteints de basocellulaire sont notées à leur 50ème séance ; seuls 3 malades sur 13 atteints de spino ont développé leur tumeur avant la 50ème séance.

En somme, en excluant les psoriasiques aux antécédents de cancer et de radiations ionisantes, ils constatent que le risque de développer un cancer est pratiquement identique à la population témoin, alors que les psoriasiques sont des patients beaucoup plus exposés à des agents carcinogènes.

Cependant, il ressort de cette étude que le nombre de carcinomes spinocellulaires augmente par rapport au nombre de carcinomes basocellulaires, surtout après la première année.

Si dans la population témoin il existe trois fois plus de basocellulaires que de spinocellulaires, par contre, après un an de traitement, le nombre de spinocellulaires est quatre fois plus grand que le nombre de basocellulaires ; ce qui semble représenter un risque.

Par ailleurs, s'il n'existe pas de modifications en ce qui concerne les zones atteintes par un basocellulaire, par contre, ils constatent que les spinocellulaires surviennent en majorité sur les zones non exposées.



Et ce sont l'augmentation du nombre des spinocellulaires et l'atteinte des zones non exposées qui sont le plus en faveur d'un pouvoir carcinogène de la PUVA thérapie.

Concernant le rapport de STERN, PEMBROKE (118) constate que l'arsenic, agent carcinogène, n'a pas été étudié. "Il est difficile de penser qu'aucun de ces nombreux patients atteints de psoriasis depuis longtemps n'a reçu d'arsenic à un moment ou à un autre. Les traitements peuvent être difficiles à retrouver quelques années après, et il est dommage qu'un tel traitement n'ai pas été retenu". L'arsenic est spécialement capable de donner des tumeurs sur la peau couverte, et ceci peut expliquer la forte incidence de carcinome sur le tronc et les extrémités.

Par ailleurs, le même auteur se pose la question de savoir s'il n'y avait vraiment aucune lésion pré maligne chez les patients après PUVA ; et d'autre part, compte-tenu de la difficulté de diagnostiquer ces tumeurs chez les patients atteints de psoriasis étendu, ces mêmes lésions peuvent devenir évidentes chez les psoriasiques blanchis par la PUVA. Par ailleurs, un carcinome spinocellulaire débutant peut être facilement confondu avec une lésion de psoriasis qu'avec un basocellulaire ; ceci pour discuter de l'inversion du rapport basocellulaire sur spinocellulaire au profit de ce dernier.

En conclusion, le risque cancérigène de la PUVA thérapie est faible s'il existe vraiment, mais la sagesse demande par contre d'éviter les traitements prolongés (78)(154) et d'exclure de ce traitement les patients aux antécédents de carcinomes cutanés, de radiations ionisantes (147) et de se méfier des patients ayant reçu de l'arsenic.

3- PUVA et effets oculaires :

Les effets des agents photoactifs sur le cristallin sont d'importance compte tenu de l'augmentation de l'emploi thérapeutique des psoralènes. Des radiations ultraviolettes peuvent être impliquées comme facteur dans la pathologie des cataractes séniles humaines (19) (80).



Il est reconnu que l'exposition à de fortes doses d'UV.A entraîne des cataractes chez les animaux de laboratoire et que ces effets peuvent être aggravés par les psoralènes (81). La présence de 8 méthoxypsoralène a été détectée dans les cristallins de rats, ce qui pourrait suggérer que la drogue ou un métabolite est disponible pour une réaction photochimique (19).

La cinétique de la migration du 8 MOP radiomarké sur le cristallin d'animaux a été étudiée in vivo et sur lentilles humaines in vitro. Il a été trouvé que le captage de 8 MOP dans le cristallin est proportionnel à la quantité appliquée où à la concentration sérique (53).

PUVA et cellules :

L'exposition combinée aux psoralènes et aux UV.A a provoqué l'induction de "sister chromatid exchanges" dans les lymphocytes in vitro (98) et in vivo (165). Par ailleurs, il a été démontré (141) que les UV.A inhibent la prolifération des lymphocytes stimulés par la phytohémagglutinine chez des patients traités par le 8 MOP ; de même, la PUVA est en partie inhibitrice de la réponse des lymphocytes dans des cultures de lymphocytes humains (77), de même elle est toxique aux lymphocytes in vitro (21). Par ailleurs, les radiations UV.B ont montré l'induction des mêmes modifications in vitro (96) et in vivo (97).

En conclusion, les risques à long terme de la PUVA thérapie apparaissent plus potentiels que réellement démontrés. Mais ces incertitudes justifient à la fois l'étude prospective de ces risques et la recherche de méthodes nouvelles moins chargées de risques potentiels.

LA RETIPUVATHERAPIE - DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

I- Principe :

Dans le but de réduire le nombre de séances pour diminuer le risque potentiel à long terme de la PUVA, et d'améliorer l'efficacité thérapeutique, FRITSCH le premier étudie l'association de la rétinoïde aromatique et de la photochimiothérapie orale à UVA (45). Nous appellerons cette méthode thérapeutique "rétipuvathérapie".

II- Protocole utilisé :

La rétinoïde aromatique, RO 10 9359, est donnée per os tous les jours à la dose de 1 mg par kilo de poids environ en 3 à 4 prises.

La puvathérapie est effectuée à raison de 4 fois par semaine. Dans le but de déterminer si la durée du pré traitement par la rétinoïde exerce une influence sur les résultats thérapeutiques obtenus, FRITSCH divise ses patients en deux groupes : un premier groupe de 27 patients reçoit la rétinoïde aux doses décrites ci dessus, la puvathérapie étant débutée après quatre jours de prise de RO 10 9359 ; le deuxième groupe de 9 patients reçoit la puvathérapie 7 à 10 jours après le début de la prise de RO 10 9359 ; dans un troisième groupe de psoriasis palmoplantaire, la puvathérapie est commencée quatre jours après la rétinoïde.

Dans ces trois groupes, le traitement combiné est poursuivi jusqu'à complet blanchiment des lésions, où la rétinoïde est stoppée et la puvathérapie poursuivie en entretien. Les résultats obtenus sont portés sur le tableau I.

Dans le groupe I, la modification des plaques de psoriasis par la rétinoïde aromatique est discernable, mais non complète lorsque la PUVA est commencée ; les squames sont diminuées, les plaques sont moins épaisses et une desquamation péri-lésionnelle apparaît. Une amélioration plus tardive et rapide se voit lorsque la PUVA est combinée au traitement et est caractérisée par un amincissement

non palpable, par la perte de la couleur rouge brique, et finalement fusion avec le bronzage environnant. La pigmentation générale induite par la PUVA est beaucoup moins intense que celle normalement rencontrée avec la PUVA seule.

Le blanchiment est finalement obtenu après une moyenne de 10 séances en 17 jours. Ceci représente une diminution d'environ 30 % du nombre de séances et de la durée du traitement par rapport à la PUVA. La dose totale d'énergie reçue est réduite des 2/3. Le t test montre que ces différences sont hautement significatives ($p < 0,01$ pour la différence dans le nombre de séances et la durée du traitement ; $p = 0,01$ pour la différence d'énergie).

Dans le groupe 2, la durée du traitement et le nombre des séances sont réduits de plus de 50 % et la dose totale d'énergie reçue est réduite de 75 % en comparaison avec la PUVA ; les différences étant hautement significatives. La durée du traitement est significativement plus courte dans le groupe 2 que dans le groupe 1 ($p < 0,05$), ou dans la PUVA ($p < 0,01$) ; le nombre de séances nécessaires dans le groupe 2 est plus faible que dans le groupe 1 ($p < 0,02$), mais il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne les doses totales d'énergie pour le groupe 1 et 2.

Les patients avec un psoriasis palmo-plantaire répondent très bien au traitement combiné. Un blanchiment total est obtenu en 7 séances en 13 jours et ceci est supérieur au résultat du psoriasis en plaque du groupe 1.

TABLEAU I

	Durée de PUVA	Nbre séances	Dose de joules /cm ²
Standard PUVA n = 59	27,8 $\pm$ 15,2	14,3 $\pm$ 7,8	93,2 $\pm$ 80,6
Groupe 1 (n = 27) J = -4	17,3 $\pm$ 7,6	9,7 $\pm$ 4,1	36,2 $\pm$ 33
Groupe 2 (n = 9) J = - 7a - 10	11 $\pm$ 6,7	6,3 $\pm$ 3,5	22,6 $\pm$ 31,2
Palmo-plantaire n = 12 J = -4	12,8 $\pm$ 5,5	7 $\pm$ 3	21,4 $\pm$ 17,3

Par ailleurs, (44), si la combinaison thérapeutique se montre très fortement supérieure à la PUVA lorsque la rétinoïde, donnée 5 à 11 jours avant le début de la PUVA, est prise à raison de 1 mg/kg/jour, par contre, à 0,5 mg/kg/jour, cette association thérapeutique ne se montre pas supérieure à la PUVA seule.

L'avantage de ce protocole est :

- qu'il diminue la dose totale d'énergie requise pour le blanchiment par la PUVA,
- qu'il augmente le taux de réponse des lésions psoriasiques à la fois sur le blanchiment et la phase du traitement d'entretien,
- qu'il convient au petit nombre de patients qui n'étaient pas totalement blanchis sous PUVA seule.

Dans le même temps, différentes publications confirment l'intérêt de l'association :

- MICHAELSON obtient de bons résultats en associant la rétinoïde à des bains de PUVA (93),
- ORFANOS et al. (109) confirment la supériorité de l'association à condition que la rétinoïde soit commencée 14 jours avant la PUVA ; par ailleurs, ils remarquent la bonne réponse du rhumatisme chez un patient (104),
- WEITGASSER (161) en soulignant l'efficacité de l'association, montre que la rétinoïde ne doit pas être commencée après la PUVA.

D'autres auteurs ont associé avec de bons résultats la rétinoïde, soit aux UV.B (1)(107)(146) soit au dithranol (101)(102).

III- Modifications histologiques sous RETIPUVATHérapie :

Tout en confirmant les résultats cliniques obtenus, HEIDBREder (63) publie les constatations observées chez 40 patients après un traitement associant la rétinoïde aromatique et la PUVA thérapie.

Après ce traitement, l'épaisseur moyenne de l'épiderme est réduite d'environ de moitié, par rapport aux valeurs initiales. La mo-

dification d'épaisseur entre l'épiderme non traité et celui traité par la rétinoïde n'est pas significative. Ainsi, le nombre de mitoses observées dans le psoriasis traité ou non traité par la rétinoïde est identique alors que la PUVA entraîne une forte réduction des mitoses (Tableau II).

	Non traité I	Après rétinoïde 14 jours II	Après rétinoïde III	
Epaisseur épidermique (u)	249 $\pm$ 90,9	217 $\pm$ 70,5	135 $\pm$ 67,3	I > II n.s. II > III $p \leq 0,005$ I > III $p \leq 0,0005$
Nombre de mitoses par mm ²	3,25	3,38	0,60	I > II n.s. II > III $p \leq 0,005$ I > III $p \leq 0,005$

Pour ces auteurs, la perte de la cohésion de la couche cornée ainsi que l'inflammation importante semblent être les altérations tissulaires les plus significatives produites par le R0 10 9359. Il est possible que la perte des squames, protecteur de la lumière, augmente la susceptibilité de la peau des psoriasis à la photochimiothérapie, ce qui est en opposition avec les travaux d'IPPEN (67).

Par ailleurs, l'augmentation de l'inflammation induite par la rétinoïde est remarquable parce que :

- la spongiose est présente dans l'épiderme,
- un très grand nombre de neutrophiles sont présents.

L'élargissement intercellulaire (spongiose) ainsi que l'exosérose importante, présente dans l'épiderme après administration de rétinoïde, évoquent la possibilité que, par augmentation du retour sérique, les concentrations de 8 MOP in situ soient élevées. Par ce biais, la peau pourrait acquérir un important degré de photosensibilité.

LA RETIPIUVATHERAPIE : TRAVAIL PERSONNEL

Le travail personnel que nous allons rapporter maintenant a donc été entrepris pour étudier les modalités et contrôler l'efficacité de la rétipuvathérapie dans le psoriasis. Ceci dans la mesure où les travaux préliminaires que nous venons d'analyser sembleraient démontrer certains avantages de cette thérapeutique, à la fois sur le plan de l'efficacité que sur celui de la tolérance à long terme. Certaines constatations personnelles préliminaires ont conduit le Professeur Jean THIVOLET à nous demander d'étudier particulièrement l'efficacité sur le rhumatisme psoriasique.

I- MATERIEL ET PROTOCOLE :

1) Dans le psoriasis cutané :

La rétinoïde aromatique, expérimentée par HOFFMAN LA ROCHE sous le nom de RO 10 9359 (TIGASON)(Ethyl 3-all trans 9 (4 methoxy 2-3-6 triméthyl phényl) 3,7 dimethyl 2,4,6,8 nonatetraenoate) est administrée per os tous les jours. La dose prescrite est d'environ 1 mg/kilo de poids et par jour, répartie en trois à quatre prises ; la présentation des capsules est de 10 et 25 mg.

Entre le 7ème et le 20ème jour en général vers le 14ème jour de la prise de rétinoïde, est commencée la photochimiothérapie orale à UVA, selon le protocole déjà appliqué, à raison de trois séances par semaine (22)(111). Le traitement combiné est poursuivi jusqu'à l'obtention du blanchiment ou jusqu'à l'amélioration très importante. La rétinoïde est alors stoppée et la PUVA poursuivie seule en traitement d'entretien.

2) Dans l'arthropathie chronique rhumatismale :

Le même protocole est appliqué, mais le traitement combiné est poursuivi deux mois. Les malades sont vus par le même rhumatologue au jour 0, trente, soixante et en principe deux mois après l'arrêt

du traitement. Pour tester l'efficacité de l'association thérapeutique, l'étude s'est basée sur certains paramètres afin de savoir s'il y avait une diminution des paramètres sous traitement et une remontée après arrêt. En cas d'aggravation survenue plus de deux mois après arrêt du traitement, les malades ont été remis au traitement pour voir si l'on obtient les mêmes résultats.

Les paramètres utilisés sont :

- 1- la douleur nocturne
- 2- la raideur matinale
- 3- l'impression du malade
- 4- la force de préhension
- 5- l'indice de RITCHIE
- 6- la vitesse de sédimentation
- 7- le dosage de l'hémoglobine

II - MALADES ETUDIES :

1) Dans le psoriasis cutané :

L'étude comprend 107 patients dont 34 femmes, traités de février 1979 à décembre 1979, le plus souvent en traitement ambulatoire ; ces derniers sont surveillés une à deux fois par semaine.

Les patients sont atteints d'un psoriasis soit en poussée récente soit chronique et toute autre thérapeutique est stoppée deux à trois semaines avant la mise en route de ce traitement.

Le premier groupe, le plus important, comporte 100 patients atteints d'un psoriasis soit vulgaire, soit en goutte, soit pustuleux.

Le deuxième groupe comprend sept patients résistant à la PUVA thérapie.

L'âge des malades oscille entre 13 et 73 ans ; la durée du psoriasis varie de 4 mois à 40 ans et l'atteinte corporelle oscille entre 20 et 90 % de la surface corporelle environ.

2) Rhumatisme psoriasique :

Parmi ces 107 patients, neuf sont atteints d'une arthropathie chronique psoriasique, allant de dix huit mois à 8 ans et le nombre de jointures atteintes varie entre 3 et 15 (Tableau A).

Ces patients, par ailleurs sont soumis depuis plusieurs mois à la même dose d'antiinflammatoires et d'antalgiques.

TABLEAU A

	âge	sexe	ancienneté psoriasis	pourcentage de l'atteinte corporelle du psoriasis	nombre de jointures atteintes
BAL...	42	♂	8 ans	90 %	11
BOUIL..	47	♂	8 ans	60 %	11
BOUIL..	47	♂	8 ans	20 %	13
COR...	41	♀	3 ans	25 %	15
COI...	65	♀	6 ans	70 %	11
BER...	50	♀	7 ans	30 %	6
COL...	54	♀	5 ans	25 %	3
ROD...	55	♂	5 ans	20 %	10
RAC...	57	♂	18 mois	30 %	9

III - RESULTATS :

1) Appréciation des résultats :

A) Appréciation des résultats dans le psoriasis cutané :

Très bon : blanchiment complet de toutes les lésions.

Bon résultat : blanchiment presque complet des lésions avec un résultat supérieur à 80 % par rapport aux lésions initiales.

Moyen : amélioration partielle inférieure à 80 %

Nul

B) Appréciation des résultats dans le rhumatisme :

1- douleur nocturne :

1 : présente

0 : absente

2- raideur matinale en minute

3- impression du malade

1 : très bonne

2 : bonne

3 : médiocre ou nulle

4- force de préhension notée en mm de mercure

5- indice de Ritchie :

0 : pas sensible

1 : sensible

2 : sensible + grimace

3 : sensible + grimace + retrait

6- vitesse de sédimentation

7- dosage de l'hémoglobine

2) Dépouillement des résultats :

A) Psoriasis cutané :

a) résultats globaux :

Dans le premier groupe de 100 patients, les résultats obtenus sont les suivants (tableau 1).

Chez 62 % des patients traités nous obtenons une guérison totale avec disparition de toute lésion.

Chez 32 % des patients, l'amélioration obtenue par rapport à l'état initial est comprise entre 80 et 100 %.

Seuls 6 malades ont un résultat inférieur à 80 % mais aucun n'est totalement résistant.

Ainsi, sur 100 patients, nous constatons une bonne à excellente amélioration chez 94 % des patients.

TABEAU 1

	Nombre de malades	Pourcentage	
Très bon : 100 %	62	62	} 94 %
Bon : entre 80 et 100 %	32	32	
Inférieur à 80 %	6	6	
Nul	0	0	

Les 94 % de bons à très bons résultats sont obtenus en une moyenne de $9,8 \pm 5,5$ séances. Le premier chiffre correspond au rapport entre le nombre total de séances nécessaires à l'obtention du blanchiment, soit 924, sur le nombre de patients blanchis soit 94 patients ; le deuxième chiffre correspond à la moyenne de la différence existant entre les valeurs extrêmes de séances, soit 3 et 14, ce qui fait, si l'on détaille le calcul :

$$\frac{924}{94} \pm \frac{14 - 3}{2}$$

Bien que ces calculs soient surprenants, ils correspondent au mode de calcul habituellement utilisé en statistique.

De même, il a fallu, pour obtenir ces 94 % de bons à très bons résultats, un nombre de joules totaux/cm² réception en fin de traitement d'attaque de $30,5 \pm 29,5$ J/cm² (valeurs extrêmes 4,5 et 63,5) (Tableau 2).

TABEAU 2

	Pourcentage de bons à très bons résultats	Nombre de séances	Nombre de Joules/cm ² totaux réception
Rétipuva	94 %	$9,8 \pm 5,5$	$30,4 \pm 29,5$
PUVA	93,6 %	16 ± 5	62 ± 28

Comparés à la PUVA thérapie isolée, les résultats sont éloquents.

En ce qui concerne le pourcentage de bons à très bons résultats, les chiffres sont pratiquement identiques, mais il faut faire trois remarques :

- aucun malade n'a été entièrement résistant à la rétipuvathérapie ; ce qui n'était pas le cas pour la puvathérapie seule,
- dans cette série de 100 patients traités par rétipuvathérapie, certains malades blanchis n'avaient jamais été totalement blanchis par la puvathérapie seule, faite antérieurement, en particulier au niveau des coudes et des genoux,
- enfin, nous le verrons plus loin, la rétipuvathérapie convient particulièrement bien aux patients pour lesquels la puvathérapie a été un échec.

En ce qui concerne le nombre de séances, le résultat est hautement significatif (test t de STUDENT avec p inférieur à 0,001 et $t = 8,38$).

De même, en ce qui concerne le nombre de Joules/cm² totaux réception, la différentielle est très hautement significative (p inférieur à 0,001 et $t = 7,76$).

b) résultats en fonction du type de psoriasis :

Dans ce groupe de 100 patients, 83 malades sont atteints d'un psoriasis en plaques, 13 d'un psoriasis en goutte et seuls deux patients sont atteints d'une forme pustuleuse (tableau 3).

Nous obtenons 92,7 % de bons à très bons résultats dans les formes en plaques avec $10,6 \pm 4,5$ séances nécessitant 32 ± 27 Joules/cm² totaux (tableau 4).

Comparativement, les psoriasis en goutte semblent mieux réagir puisque nous obtenons 100 % de bons à très bons résultats en $6,2 \pm 4$

séances nécessitant $16,7 \pm 26$ Joules/cm² totaux.

Si la différence est significative en ce qui concerne le nombre de séances, par contre le résultat n'est pas significatif en ce qui concerne le nombre de joules/cm² totaux (test de X²).

Quant aux formes pustuleuses, le nombre de cas est trop petit pour pouvoir être interprété.

TABEAU 3

	PLAQUES		GOUTTE		PUSTULEUX Nombre
	Nombre	%	Nombre	%	
Très bon	50	60,2	11	73,3	1
Bon	27	32,5	4	26,6	1
Faible	6	7,2			
Nul					
TOTAL	83		15		2

TABEAU 4

	Pourcentage de bons à très bons résultats	Nombre de séances	Nombre de Joules/cm ² totaux
Plaques	92,7	$10,6 \pm 4,5$	32 ± 27
Gouttes	100	$6,2 \pm 4$	$16,7 \pm 26$
Cuir chevelu	81,7 %	10 ± 5	$32,7 \pm 26,7$

c) psoriasis du cuir chevelu :

Dans le groupe de 100 patients, 49 étaient atteints d'un psoriasis du cuir chevelu. Sur ces 49 patients, nous obtenons une amélioration chez 40 patients en une moyenne de 10 ± 5 séances (valeurs

extrêmes de 5 à 15) en $32,7 \pm 26,7$ Joules/cm² totaux (valeurs extrêmes de 10 à 63).

A noter , toutefois que dans ce type de psoriasis l'amélioration correspond à la disparition des squames, considérées par les patients comme un bon résultat ; il n'a pas été possible de tenir compte de l'érythème et de l'infiltration.

d) psoriasis puva résistant :

Dans un deuxième groupe de sept patients résistants à la puva thérapie, nous avons ajouté la rétinoïde sans marquer d'interruption dans la puvathérapie et ce pour des raisons pratiques. Dans tous les cas, nous obtenons une amélioration totale ou bonne en $12 \pm 5,5$ séances nécessitant $73,1 \pm 31,2$ Joules/cm² totaux.

Ces résultats appellent plusieurs remarques :

- il est logique de penser que les résultats auraient été meilleurs si nous avions interrompu la puvathérapie pendant une à deux semaines, temps nécessaires à l'action du rétinoïde,

- le grand nombre de Joules/cm² totaux réception nécessaire au blanchiment s'explique par le fait que les patients étaient déjà au maximum de joules pouvant être reçus par séances, et cela depuis de nombreuses séances lorsque le traitement combiné a été commencé,

- enfin, ces malades résistants à la puvathérapie étaient tous bronzés au moment de la mise en route du rétinoïde ; or, il est maintenant connu que le blanchiment de malades atteints de psoriasis est plus difficile à obtenir lorsque ces patients sont déjà bronzés.

Les bons à très bons résultats obtenus chez ces patients bronzés sont particulièrement intéressants.

B) Résultats dans le rhumatisme psoriasique chronique :

A l'issue de ces deux mois de traitement combiné, nous exposons les résultats :

- d'une part par malade, en résumant le résultat obtenu pour chaque paramètre,
- d'autre part par paramètre ; sur les figures 1,2 et 3, sont portés les résultats obtenus au cours du traitement pour chaque malade pour les paramètres tels que la raideur matinale, la force de préhension, et l'indice de Ritchie (nous avons exclu des résultats le dosage de l'hémoglobine, qui n'a pas montré de variation).

Enfin, nous exposons le résultat obtenu après un à deux mois d'arrêt de traitement pour chaque malade.

a) résultat à l'issue du traitement de 2 mois

- Malade par malade :

BAL... - malade n° 1

Résultat final médiocre chez un patient ayant un psoriasis atteignant 90 % de la surface corporelle et porteur d'un rhumatisme touchant 11 articulations :

- douleur nocturne persistante
- raideur matinale pratiquement inchangée passant de 5 à 2 mn,
- force de préhension s'améliorant passant de 55 à 147,
- pas de modification de l'indice de Ritchie, qui passe de 27 à 25,
- vitesse de sédimentation inchangée passant de 17 à 20,
- arrêt du traitement antiinflammatoire et cortisone deux semaines avant le début du traitement ; arrêt poursuivi pendant le protocole.

BOU... - malade n° 2

Résultat final très bon avec amélioration de tous les paramètres cliniques et biologiques chez un patient ayant un psoriasis atteignant 60 % de la surface corporelle et porteur d'un rhumatisme touchant 11 articulations :

- pas de douleur nocturne,
- amélioration de la raideur matinale qui disparaît alors qu'elle était initialement à 45 mn,
- amélioration de la force de préhension, passant de 110 à 200,
- amélioration de l'indice de Ritchie qui passe de 28 à 19,
- amélioration de la vitesse de sédimentation qui passe de 75 à 29,

- au cours des 15 premiers jours du protocole, le patient a augmenté sa consommation d'antalgique en passant à 6 comprimés de glifanan et 6 comprimés de profenid.

En fin de traitement, il ne prenait plus que quatre comprimés de profenid.

BOU... - malade n° 3

Résultat final médiocre, avec amélioration légère de tous les paramètres chez un patient ayant un psoriasis atteignant 20 % de la surface corporelle et porteur d'un rhumatisme touchant 13 articulations :

- pas de douleur nocturne
- amélioration de la raideur matinale qui passe de 120 à 20 mn,
- légère amélioration de la force de préhension, passant de 100 à 125,
- pas d'amélioration du Ritchie, qui passe de 29 à 25,
- vitesse de sédimentation passant de 38 à 34,
- poursuite du même traitement antiinflammatoire, que le patient prenait avant le protocole.

COR... - malade n° 4

Résultat final très bon chez une patiente ayant un psoriasis atteignant 25 % de la surface corporelle et porteuse d'un rhumatisme touchant 15 articulations.

- disparition de la douleur nocturne,
- forte amélioration de la raideur matinale qui passe de 6 à 2 heures,
- amélioration de la force de préhension, s'élevant de 107 à 175,
- amélioration du Ritchie qui passe de 22 à 10,
- par contre, vitesse de sédimentation aggravée, passant de 30 à 56,
- prise de 1 comprimé de solupred et 6 comprimés de voltarène avant le protocole qui sont poursuivis à la même dose pendant et après le protocole.

COI... - malade n° 5

Résultat final nul chez une patiente ayant un psoriasis atteignant 70 % de la surface corporelle et porteuse d'un rhumatisme touchant 11 articulations :

- absence de douleur nocturne,
- raideur matinale s'aggravant passant de 5 à 60 mn,
- force de préhension passant de 160 à 205,
- Ritchie passe de 21 à 18,
- amélioration de la vitesse de sédimentation passant de 43 à 27,
- arrêt du traitement anti inflammatoire, avant et pendant tout le protocole.

BER... - malade n° 6

Résultat final : AGGRAVATION chez une patiente ayant un psoriasis atteignant 30 % de la surface corporelle et porteuse d'un rhumatisme touchant 6 articulations :

- absence de douleur nocturne,
- raideur matinale baisse de 60 à 45 mn,
- aggravation de la force de préhension qui passe de 97 à 52,
- aggravation du Ritchie qui passe de 12 à 23,
- amélioration de la vitesse de sédimentation qui passe de 62 à 20,
- prenait 3 indocid avant le début du protocole qu'elle a poursuivis à la même dose pendant le protocole.

COL... - malade n° 7

Résultat final bon chez une patiente ayant un psoriasis atteignant 25 % de la surface corporelle et porteuse d'un rhumatisme touchant 3 articulations :

- apparition de douleurs nocturnes,
- amélioration de la raideur matinale qui disparaît alors qu'elle était à 120 mn au début,
- amélioration de la force de préhension qui passe de 160 à 202,
- amélioration du Ritchie passant de 7 à 2,
- vitesse de sédimentation inchangée passant de 38 à 36.

ROD... - malade n° 8

Résultat final très bon chez un patient ayant un psoriasis atteignant 20 % de la surface corporelle et porteur d'un rhumatisme touchant 10 articulations :

- disparition de la douleur nocturne,
- amélioration de la raideur matinale qui passe de 45 à 5 mn,
- amélioration de la force de préhension qui passe de 182 à 230,
- amélioration du Ritchie qui passe de 21 à 7,
- amélioration de la vitesse de sédimentation qui passe de 35 à 10,
- prenait 4 voltarène avant, qu'il a poursuivis à la même dose pendant et après.

RAC...- malade n° 9

Résultat final très bon chez un patient ayant un psoriasis atteignant 30 % de la surface corporelle, et porteur d'un rhumatisme touchant 9 articulations :

- absence de douleur nocturne,
- amélioration de la raideur matinale qui passe de 30 à 3 mn,
- amélioration de la force de préhension qui passe de 202 à 240,
- amélioration
- amélioration du Ritchie qui tombe de 18 à 8,
- amélioration de la VS passant de 30 à 14,
- aucune prise médicamenteuse avant et pendant le protocole.

- paramètre par paramètre :

Figures 1,2,3.

L'étude statistique de l'ensemble des résultats paramètre par paramètres, selon le test T de WILCOXON, montre :

- un résultat significatif pour la raideur matinale avec un ($p = 0,05$),
- un résultat significatif pour la force de préhension avec un $p < 0,05$,
- un résultat non significatif pour le Ritchie ; mais ceci peut en grande partie s'expliquer par le petit nombre de malade,
- un résultat non significatif pour la VS.

RAIDEUR

$p = 0,05$
significatif

- 54 -

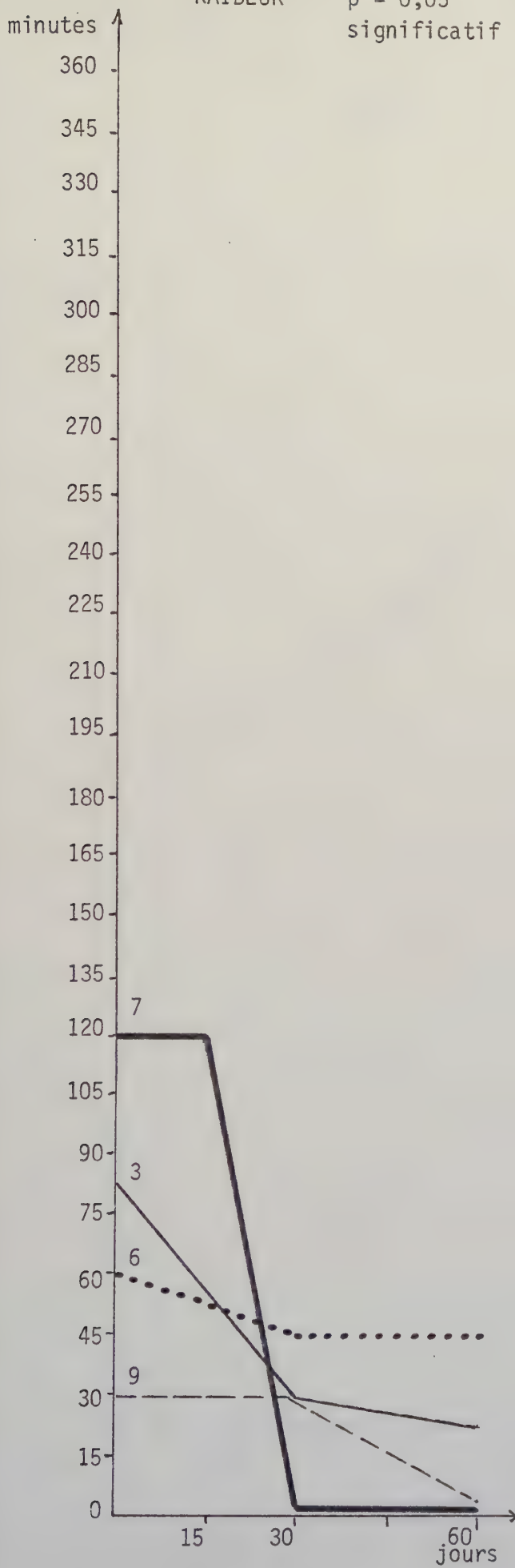


FIGURE 1

GRIP $p < 0,05$ significatif

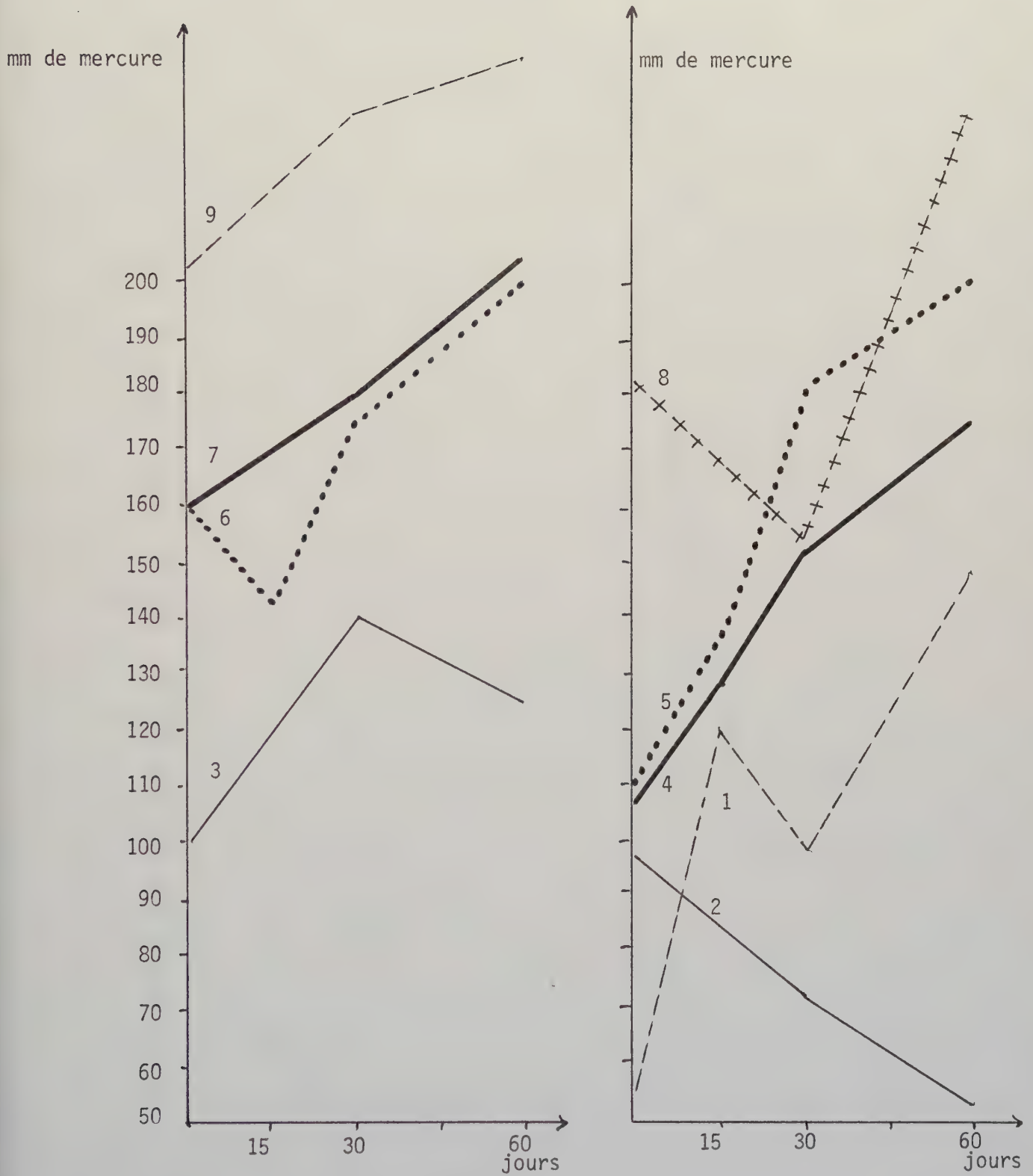
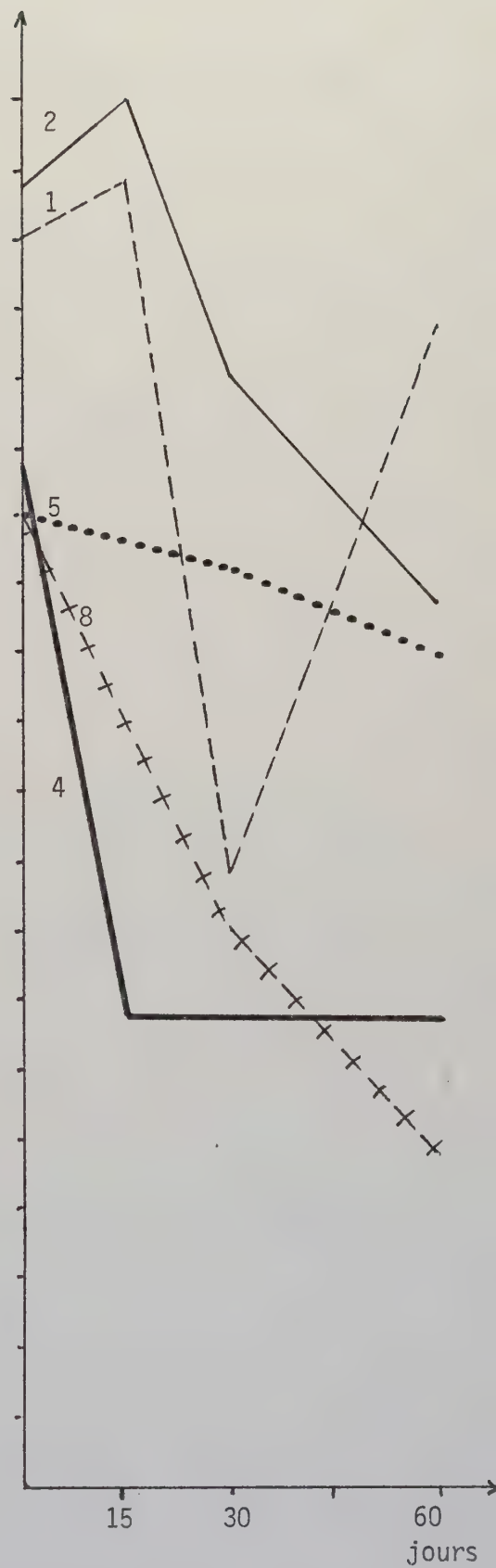
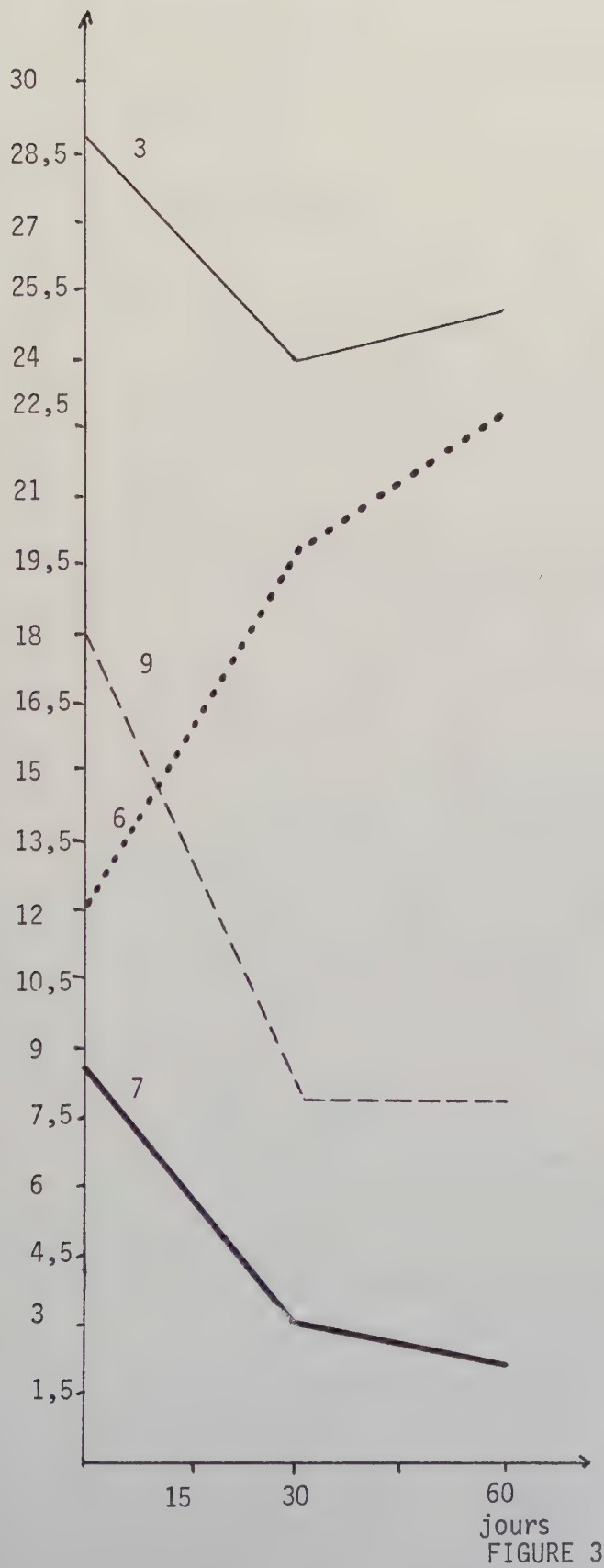


FIGURE 2

RITCHIE



b) résultats après arrêt du protocole :

Sur les 9 patients, quatre ont été revus 2 mois après et 1 un mois après l'arrêt du protocole.

- un mois après :

Le patient n° 3, restait amélioré de façon semblable un mois après arrêt du protocole.

- deux mois après :

BOU... - malade n° 2

Résultat final aggravé :

- absence de douleur nocturne,
- aggravation de la raideur, qui réapparaît à 120 mn,
- aggravation de la force de préhension qui passe de 200 à 100,
- aggravation du Ritchie : 19 à 29
- aggravation de la VS : 29 à 38.

COR... - malade n° 4

Résultat final bon :

- absence de douleur nocturne,
- poursuite de l'amélioration de la raideur matinale qui s'améliore passant de 120 à 30 mn,
- force de préhension s'aggravant légèrement de 175 à 150,
- Ritchie inchangé : 10 à 9
- VS inchangée : 56 à 53.

COI... - malade n° 5

Résultat final très bon :

- pas de douleur nocturne,
- amélioration de la raideur qui disparaît, alors qu'elle était à 60 mn,
- force de préhension de 180 à 190,
- Ritchie très amélioré de 18 à 6,
- VS améliorée de 27 à 17.

ROD... - malade n° 8

Résultat final très bon :

- absence douleur nocturne,
- raideur matinale 5 à 10 mn,
- force de préhension inchangée 230 à 220,
- Ritchie inchangé : 7 à 9,
- VS de 10 à 30.

En conclusion :

- sur les 9 patients soumis à ce protocole, nous obtenons 5 bons à très bons résultats, trois résultats nuls et une aggravation.
- sur les 4 patients revus après 2 mois d'arrêt du traitement combiné, nous obtenons 3 bons à très bons résultats et une aggravation.

3) Effets secondaires :

Les effets secondaires rencontrés sont portés sur le tableau 5.

TABLEAU 5

Effets secondaires	Nombre total = 107	Pourcentage %
Chéilite	104	97,2
Desquamation palmoplantaire	89	83,1
Rhinite sèche	50	46,7
Prurit	32	29,9
Chute de cheveux	22	20,5
Soif	15	14
Infection cutanée	12	11,2
Peau moïte	3	2,8
Paronychie	2	1,8
Gingivorrhagies	1	0,9
Frisson	1	0,8

La chéilite est présente chez pratiquement tous les patients et est la preuve que la posologie prescrite aux psoriasis est adaptée. La plupart du temps, elle est bien supportée par le malade, à qui l'on prescrit très souvent une crème hydratante pour les lèvres.

Les autres effets secondaires sont ceux habituellement décrits, mais nous avons été frappé par la fréquence des accidents infectieux cutanés ainsi que par la chute des cheveux.

Les accidents infectieux cutanés, au nombre de 12 dans notre étude, correspondaient soit à des panaris ou furoncle, soit à des pyodermites, soit à des dermites infectieuses ; le plus souvent, un traitement désinfectant local ainsi qu'une antibiothérapie générale ont du être mis en route pour traiter ces phénomènes infectieux.

Les chutes de cheveux rencontrées ont été le plus souvent modérées survenant après l'arrêt de la rétinoïde. Seule une patiente a présenté une alopécie importante, qui a été régressive. Dans notre étude, le nombre a été important puisque pratiquement un malade sur cinq a présenté une chute de cheveux.

En conclusion, les effets secondaires sont fréquents mais jamais dans notre étude, ils ont imposé l'arrêt du traitement. Enfin, il semble que l'action de la rétinoïde aromatique se prolonge après son arrêt car des desquamations palmo-plantaires et alopécie ont été observées chez trois malades, six semaines après l'interruption.

COMMENTAIRES

A) LA RETIPUVATHERAPIE :

Les résultats que nous avons obtenus se situent dans la moyenne de ceux obtenus par d'autres auteurs.

Sur 100 patients, nous obtenons 94 % de bons à très bons résultats en $9,8 \pm 5,5$ séances nécessitant $30,4 \pm 29,5$ Joules/cm² totaux.

FRITSCH (44) dans une étude de 134 patients obtient le blanchiment en $7,7 \pm 4,5$ séances nécessitant $32,4 \pm 40$ Joules/cm² totaux.

ORFANOS et al. (109) en commençant la PUVA deux semaines après la prise de R0 10 9359, obtiennent le blanchiment en $17 \pm 4,7$ séances nécessitant $33,7 \pm 8,7$ Joules/cm² totaux.

HEIDBREder (63) obtient le blanchiment de 20 patients en $11,4 \pm 5,2$ séances avec 37 Joules/cm² totaux ; dans ce protocole, la rétinoïde est commencée 14 jours avant le début de la puvathérapie.

Si tous ces résultats font état de la diminution du nombre de séances nécessaires au blanchiment, le fait le plus important est la réduction du nombre de Joules/cm totaux ; cette réduction varie du tiers aux deux tiers, comparée aux résultats obtenus avec la puvathérapie, faisant ainsi la preuve de la supériorité de ce traitement combiné vis à vis de ce paramètre.

B) COMPARAISON AVEC LA PUVATHERAPIE :

Les principales études montrent en effet la réduction du nombre de séances et de Joules/cm² totaux pour l'obtention du blanchiment.

Les différences de résultats que l'on note entre les diverses écoles portent aussi bien sur la puvathérapie isolée que sur l'association rétinoïde aromatique puvathérapie. Ces différences portent

sur le nombre de séances, le nombre de Joules/cm² totaux, le rythme hebdomadaire des séances, l'importance de l'énergie émise par les cabines et aussi de l'appréciation clinique du résultat.

Ainsi, les résultats peuvent difficilement être comparés statistiquement d'un groupe à l'autre ; par contre, pour chaque groupe, la comparaison des résultats obtenus avec la puvathérapie seule avec ceux de la rétupuvathérapie est plus valable ; car chacun a utilisé le même type d'appareil à UVA, le même rythme d'irradiation et, à priori, les mêmes critères d'appréciation clinique.

Les résultats des 4 groupes (dont notre propre travail) sont rapportés dans le tableau I.

Le nombre moyen de séances et de joules nécessaires pour obtenir le blanchiment des psoriasis traités varie assez largement d'un groupe à l'autre. Par contre, dans chaque groupe, on retrouve le même résultat.

Le blanchiment est obtenu par la rétupuvathérapie avec des nombres de séances et de joules qui sont inférieurs (de manière très significative, test t de STUDENT) à ceux nécessaires avec la puvathérapie classique.

		Nombre de séances	Nombre de Joules/cm ² totaux
FRITSCH	PUVA	14,3 $\pm$ 7,8	93,2 $\pm$ 80,6
	RETIPUVA	7,7 $\pm$ 4,5	32,4 $\pm$ 40
HEIDBREder	PUVA	16,2 $\pm$ 3,7	74,1
	RETIPUVA	11,4 $\pm$ 5,2	37
ORFANOS-PULMANN	PUVA	24,2	70,5
	RETIPUVA	17 $\pm$ 4,7	33,7 $\pm$ 8,7
THIVOLET	PUVA	16 $\pm$ 5	62 $\pm$ 28
	RETIPUVA	9,8 $\pm$ 5,5	30,4 $\pm$ 29,5

TABLEAU I : Résultats comparés de la puvathérapie et de la rétupuvathérapie pour le blanchiment du psoriasis

C) COMPARAISON AVEC LA RETINOÏDE AROMATIQUE ISOLEE :

Dans les études publiées à ce jour, concernant le traitement du psoriasis par la rétinoïde seule, les résultats sont bons dans les seules formes sévères telles que le psoriasis pustuleux ou érythrodermique ; mais dans les formes simples, les plus fréquentes, le résultat est moins bon.

OTT et BOLLAG (113) après 6 à 12 semaines de traitement à la dose de 100 mg, constatent deux bons résultats sur 12 patients atteints de forme simple tandis que 10 patients sur 12 atteints de forme sévère sont améliorés.

GUILHOU et al. (57) obtiennent 4 bons résultats chez 4 patients atteints d'un psoriasis pustuleux et 5 bons résultats sur 7 patients atteints d'un psoriasis érythrodermique ; résultats obtenus en 4 semaines.

ORFANOS et al. (108) obtiennent 13 bons à très bons résultats chez 17 patients souffrant de psoriasis pustuleux en 4 à 8 semaines.

DAHL et al. blanchissent 8 malades sur 15 atteints de psoriasis vulgaire en 9 semaines.

SCHIMPF (135) obtient 12 bons à très bons résultats sur 30 patients atteints de psoriasis vulgaire, après un à neuf mois de traitement, avec des doses de 25 à 100 mg/jour.

FREDRIKSSON (40) obtient une amélioration supérieure à 75 % chez les 10 patients traités à 100 mg/jour, après 8 semaines de traitement.

Les résultats sont confirmés par GOERZ et al. (52) qui montrent que la réponse clinique :

- apparaît après 2 à 3 semaines de traitement,
- progresse graduellement de l'extrémité proximale à l'extrémité distale,
- atteint son maximum après six semaines à trois mois de traitement,

- la desquamation, l'infiltration et l'érythème disparaissent peu à peu dans cet ordre.

Ainsi, il ressort que la rétinoïde seule exerce une influence très favorable dans les formes pustuleuses et érythrodermiques dans un temps relativement court. Par contre, les formes simples les plus fréquentes répondent moins bien et demandent plus de temps dans l'obtention d'un résultat jusqu'à plusieurs mois.

Cependant, l'efficacité clinique du rétinoïde aromatique dans le blanchiment du psoriasis contraste avec la fréquence des rechutes sous traitement d'entretien et du caractère très bref des rémissions après arrêt thérapeutique.

Les rechutes, en effet, sont inévitables, même lors d'un traitement d'entretien prolongé. Ainsi GOERZ (52) constate chez 151 patients soumis à un traitement d'entretien, 87 % de rechutes avec 15 % dans le premier mois après réduction des doses, 44 % après un à trois mois, 28 % après 4 à 6 mois. Seuls 13 % des patients soumis à un traitement d'entretien n'ont pas présenté de rechutes dans les six mois suivant le traitement d'attaque. GUILHOU (57) par ailleurs, constate la stabilisation des lésions chez 15 patients soumis à un traitement d'entretien ; toutefois, la reprise transitoire de la posologie initiale a été nécessaire chez la plupart d'entre eux, du fait des rechutes.

Les rémissions, observées après arrêt du rétinoïde aromatique sont souvent très brèves comme le confirment différents auteurs. Pour FREDRIKSON (40), le résultat clinique favorable obtenu chez 13 patients diminue peu à peu et une aggravation significative est constatée en moyenne 6 semaines après l'arrêt ; toutefois, l'état de la maladie à ce moment était encore bien meilleur que celui avant le traitement ; quant au psoriasis pustuleux, la rémission serait de l'ordre d'un mois après arrêt. Ces résultats sont confirmés par ORFANOS (108) pour qui la rémission varie de 2 à 3 mois et par VIGLIOGLIA (160) pour qui elle est de 1 à 2 mois.

D) A QUEL MOMENT FAUT IL ASSOCIER LA PUVA A LA RETINOIDE ?

Toutes les études sont d'accord pour déconseiller de débiter la PUVA en même temps que la rétinoïde.

Pour ORFANOS (109), les résultats obtenus en démarrant la PUVA et la rétinoïde le même jour sont inférieurs aux autres protocoles. Ainsi, il obtient chez 14 patients le blanchiment en $19,9 \pm 5,2$ séances nécessitant $80,1 \pm 27,9$ Joules/cm² alors que le blanchiment est obtenu en $17 \pm 4,7$ séances nécessitant $33,7 \pm 8,7$ Joules/cm² dans un protocole où la PUVA thérapie est commencée 14 jours après la rétinoïde.

Il en est de même pour FRITSCH (45) qui constate la supériorité de l'association lorsque la PUVA thérapie est commencée entre le 7ème et le 10ème jour, plutôt qu'au 4ème jour.

Au vu de ces résultats, on peut donc envisager un protocole où la rétinoïde serait commencée au moins 7 jours avant la PUVA thérapie.

Cependant, il est maintenant connu que l'effet de la rétinoïde sur la peau ne se manifeste pas avant une à deux semaines pour certains (24)(45) alors que pour d'autres, le délai d'action se situe entre 2 à 3 semaines (57)(102).

En conclusion, il est nécessaire de commencer la rétinoïde au moins 7 jours avant la PUVA et compte tenu du délai d'action de ce produit, un pré traitement de 7 à 20 jours de rétinoïde avant PUVA se justifie pleinement.

E) QUAND ARRETER LA RETINOIDE ?

Dans notre étude, la rétinoïde a été interrompue lors de l'obtention du blanchiment ou lors de l'amélioration importante ; la PUVA était alors poursuivie en entretien, selon le schéma appliqué antérieurement.

Cette tactique thérapeutique a été dictée par deux considérations principales :

- d'une part la survenue de rechutes lors de traitement d'entretien du psoriasis par la rétinoïde seule,
- d'autre part, la présence des effets secondaires.

Ainsi, si une récurrence doit survenir, elle sera plus facilement contrôlée par la PUVA thérapie si elle survient rapidement ; en effet plutôt elle surviendra, moins le malade sera bronzé, moins le nombre de joules sera élevé et plus grandes seront les chances de contrôler la rechute.

D'autre part, si les effets secondaires sont bien supportés par un patient porteur d'une maladie cutanée disgracieuse, ils le deviennent beaucoup moins lorsque le patient retrouve une peau neuve.

Enfin, lorsque le problème des récurrences a été évoqué, nous tenons à souligner le point suivant. Nous avons entrepris cette étude, essentiellement axée sur la phase d'attaque, qui nous apparaissait la plus importante. Aussi, nous ne pouvons, à ce jour, faute de recul, apporter de résultats quant à la survenue de rechutes lors du traitement d'entretien et répondre à la question de savoir si ces rechutes sont plus fréquentes que celle de la PUVA isolée.

Mais selon FRITSCH (45), d'après une première étude, le taux de rechute semble être plus bas dans le traitement combiné qu'avec la PUVA thérapie (22 % contre 31 %) mais ce résultat ne peut être pris en considération compte tenu du faible recul observé. En effet, le même auteur (44) constate, après un recul de 10 mois, le même nombre de rechutes dans le traitement combiné et la PUVA seule.

En ce qui concerne le traitement du psoriasis par la rétinoïde aromatique seule, nous avons vu que les rechutes étaient inévitables sans traitement d'entretien et que leur nombre était important ; puisque 87 % de rechutes sont observés dans les 6 mois après réduction des doses (52) ; seuls 13 % des patients sont indemnes de lésions au delà de 6 mois.

Au vu de ces résultats, et compte tenu du taux identique de rechutes survenues lors de la PUVA et de la réti PUVA thérapie d'une part, et de la fréquence d'effets secondaires importants du rétinoïde d'autre part, nous recommandons l'emploi du même protocole déjà décrit (45) : à savoir l'arrêt du rétinoïde lors de l'obtention du blanchiment ou de l'amélioration et la poursuite de la PUVA, d'abord à 2 séances par semaine puis plus espacées.

F) POSOLOGIE DU RETINOIDE :

Cette posologie doit être, pour être efficace, de 1 mg/kg/jour environ et ne doit être réduite que lors d'effets secondaires très importants (122). Il a été aussi conseillé la prise de 25 mg pour 20 kilo de poids par jour (57) sans toutefois dépasser 100 mg par jour.

Pour le protocole associant la rétinoïde aromatique et la puva-thérapie, cette posologie se trouve justifiée par le fait que les résultats ne sont pas supérieurs à ceux de la puva isolée lorsque l'on donne simplement 0,5 mg/kg/jour (44).

G) AVANTAGES DE CE PROTOCOLE :

1) Malades résistants à la puvathérapie :

Dans notre étude, les sept malades résistants à la puvathérapie ont été blanchis ou améliorés à plus de 80 %.

Lorsque la rétinoïde a été associée, ces patients étaient à plus de 20 séances et recevaient le maximum de joules pouvant être émis par séance ; tous ces patients étaient bronzés lors de l'adjonction de la rétinoïde.

Lorsque l'on sait la difficulté d'obtenir le blanchiment des lésions chez des malades bronzés soumis à la puvathérapie isolée, on peut logiquement considérer le blanchiment de ces malades par la rétipuvathérapie comme un bon résultat, confirmé par d'autres auteurs (45)(63).

Enfin, il semble bien que les psoriasis ne soient pas résistants à cette association thérapeutique, si la posologie du traitement d'attaque est adaptée.

Ainsi, la rétupuvathérapie est supérieure à la puvathérapie isolée sur le plan qualitatif car elle permet le blanchiment des patients qui sont résistants à la puvathérapie et, à ce jour, elle est efficace chez tous les malades atteints de psoriasis.

2) Sur le psoriasis du cuir chevelu :

Nous avons été surpris de l'obtention de bons résultats dans le psoriasis du cuir chevelu, mais celà est logique étant donnée l'action favorable du rétinoïde sur l'épiderme.

Si pour cette localisation nous ne pouvons parler avec certitude de blanchiment, du moins pouvons nous dire que les malades ont été grandement améliorés avec disparition quasi totale de ce casque ; si à notre connaissance aucune étude n'a paru à ce jour, portant sur l'action du rétinoïde dans les dermatoses du cuir chevelu, nous espérons que bientôt d'autres études viendront étayer ces premiers résultats.

3) Sur l'arthropathie chronique psoriasique :

Les résultats obtenus sont encourageants et montrent que cette association thérapeutique peut représenter une des armes thérapeutiques du difficile problème du traitement de ces arthropathies.

En ce qui concerne le traitement par la rétinoïde aromatique seule, les bons résultats obtenus ne l'ont été qu'après une longue période de l'ordre de 12 à 20 semaines (14)(54)(104)(160).

BRACKERTZ (14) constate chez 11 patients sur 13 après au moins 12 semaines de traitement avec la rétinoïde, une amélioration subjective du rhumatisme psoriasique, qui est généralement accompagnée par une amélioration objective basée entre autre sur la force de préhension, l'indice de Ritchie, et la vitesse de sédimentation ; toutefois, seule l'action sur l'indice de Ritchie est statistiquement significative ($p < 0,01$).

Dans notre étude, nous confirmons les premiers résultats que nous avons obtenus (153) puisque, sur les neuf patients traités nous obtenons 5 bons à très bons résultats ; résultats qui sont statistiquement significatifs hormis pour l'indice de Ritchie, ce qui peut s'expliquer par le faible nombre de sujets ; mais le nombre de malades porteurs d'un rhumatisme chronique psoriasique avec atteinte cutanée n'est de toute façon pas très élevé dans la population et il n'est pas facile de réaliser une étude très extensive.

Parmi les patients traités, quatre ont pu être revus après deux mois d'arrêt de la rétipuvathérapie. Nous constatons que trois patients ont conservé un bon à très bon résultat ; seul un patient a été aggravé. Il faut noter que l'un des trois patients a été amélioré deux mois après arrêt du traitement alors qu'il n'avait pas été amélioré à la fin du protocole.

Confirmant les premiers espoirs, portés dans cette association thérapeutique, nous pensons qu'il est logique de poursuivre l'étude entreprise, sur un plus grand nombre de malades.

Il serait sans doute intéressant également que soient menées par des rhumatologues, des études permettant d'apprécier l'efficacité éventuelle de la rétipuvathérapie sur des rhumatismes inflammatoires non psoriasiques.

En conclusion,

- les malades résistants à la puvathérapie,
- les psoriasis du cuir chevelu,
- les rhumatismes psoriasiques

représentent des indications particulièrement intéressantes de ce protocole thérapeutique.

H) EFFETS SECONDAIRES :

Ce sont les effets secondaires propres à chaque traitement et décrits par ailleurs (22)(110)(122) que nous avons rencontrés.

Parmi ceux ci, la chéilite est pratiquement constante et le signe que la posologie employée est efficace. Les autres effets

rencontrés varient en fréquence, mais il faut noter la fréquence de la desquamation palmo-plantaire et de la rhinite sèche ainsi que du prurit.

Dans notre étude, nous constatons l'importance de la survenue d'une chute de cheveux et de phénomènes cutanés infectieux.

Cette chute de cheveux a été le plus souvent modérée hormis chez une patiente où elle a été très importante après l'arrêt de la rétinoïde ; mais toutes ont été régressives.

Les accidents infectieux cutanés, que nous avons observés, n'ont pas été décrits par ailleurs ; ils ont touché environ 11 % des patients traités.

L'explication de tels effets secondaires n'est pas claire, mais il est probable que l'amincissement cutané provoqué par la rétinoïde et la chaleur dégagée par les cabines à UVA avec la sudation qui en découle, soient responsables en partie.

Cependant, la survenue des effets secondaires n'a jamais conduit à l'interruption du traitement dans notre étude.

En ce qui concerne les perturbations biologiques, aucune surveillance particulière n'a été effectuée dans notre étude ; mais les malades aux antécédents d'insuffisance hépatique sévère ou rénale ont été écartés de ce protocole. Quoiqu'il en soit, les études réalisées sur de grandes séries (22)(110) n'ont pratiquement pas montré de perturbations biologiques hépatiques ; les rares perturbations rencontrées ont été modérées et jamais le traitement n'a dû être interrompu.

I) INTERET DE LA RETIPIVATHERAPIE ET CANCER :

Un des intérêts majeurs de la rétipuvathérapie est, sans aucun doute, la diminution du nombre de séances et de joules/cm² totaux, nécessaires au blanchiment des psoriasis, par rapport à la puvathérapie isolée.

Puisque la survenue des carcinomes cutanés est liée à l'influence du soleil et que ceux ci sont liés au nombre de séances et de Joules/cm² totaux (147), on peut penser que la réduction du nombre de Joules/cm² totaux obtenue par cette association thérapeutique permettra la diminution du risque de cancérisation cutanée à long terme ; lequel s'il est actuellement hypothétique, ne peut, malgré tout, être exclu.

Il est à remarquer par ailleurs que le protocole de la puvathérapie est celui qui a été le mieux exploré et critiqué, par rapport aux autres protocoles thérapeutiques anciens, tels que les UVB, le méthotrexate, le dithranol, l'azathioprine, l'hydroxyurée, le goudron.

Il peut être avancé que le risque de ces traitements chimiques, pourrait être plus grand que celui de la puvathérapie, puisque leurs effets pourraient être systémiques, et non limités seulement à la peau (15).

Mais on a vu l'action anticarcinogénique des rétinoïdes, puisque ceux ci agissent sur le plan prophylactique et thérapeutique dans les tumeurs épithéliales bénignes ou malignes. Par leur action prophylactique (13), les rétinoïdes réduisent le nombre de tumeurs et retardent leur délai d'apparition.

Ainsi, la rétipunvathérapie par la réduction des doses d'UVA administrées aux malades et par l'action anticarcinogénique propre de la rétinoïde aromatique, peut éliminer les risques probables de carcinogénèse de la puvathérapie.

Note au 1er juin 1980 (Laboratoire HOFFMAN LA ROCHE)

Les dernières données, basées sur des méthodes de détection ultra-sensible, montrent que la durée de demi-vie de ce produit serait très longue, pouvant atteindre quatre mois, d'où :

- l'inutilité de fractionner la dose quotidienne
- l'utilité d'une contraception à poursuivre plusieurs mois après l'arrêt du produit.

CONCLUSIONS

Les résultats du traitement du psoriasis par la rétupuvathérapie ont été étudiés chez 107 patients.

Nous avons adopté pour le traitement d'attaque le schéma proposé par FRITSCH : le protocole consiste à donner la rétinoïde aromatique à la dose d'environ 1 mg/kg/jour pendant 7 à 20 jours, au bout desquels la puvathérapie est associée selon un rythme de trois séances par semaine.

Sitôt le blanchiment ou l'amélioration supérieure à 80 % obtenu, la rétinoïde aromatique est stoppée et seule la puvathérapie est poursuivie, en traitement d'entretien.

Avec ce protocole, nous avons obtenu 94 % de bons à très bons résultats, nécessitant $30,4 \pm 29,5$ joules/cm² totaux.

Par ailleurs

- les malades résistants à la puvathérapie (7 cas)
- les psoriasis du cuir chevelu (49 cas)
- et les rhumatismes psoriasiques (9 cas)

représentent des indications particulièrement intéressantes.

La rétupuvathérapie se montre supérieure à la puvathérapie, non seulement par ses indications particulières, mais par la réduction du nombre de joules/cm² totaux nécessaires à l'obtention de bons à très bons résultats.

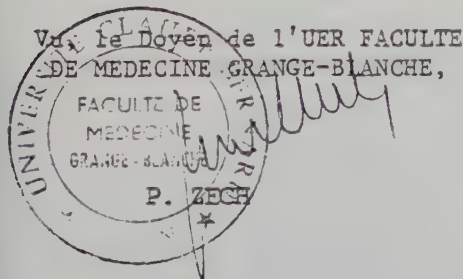
La réduction du nombre de joules/cm² totaux, obtenue par cette association pourrait ainsi permettre la diminution du risque de cancérisation cutanée à long terme ; lequel, s'il est hypothétique ne peut, malgré tout, être exclu.

De plus, par son action anticarcinogénétique propre, la rétinoïde aromatique peut éliminer les risques possibles de carcinogénèse de la puvathérapie.

Les effets secondaires sont fréquents et généralement bien supportés par les patients ; ils n'ont jamais conduit à l'interruption thérapeutique.

Le Président de la thèse,
(nom et signature)

Professeur J. THIVOLET



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, le 16 MAI 1980

Le Président de l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

pour le Président.
Un Membre du CCEM

- 1- BEIERDOERFFER H., WISKEMANN A. : Kombinierte Therapie der Psoriasis mit einem aromatischen Retinoid RO 10 9359 und UVB Bestrahlungen. Aktuelle Dermatologie, 1978, 4, 183-187.
- 2- BERGFELD W.F. : Histopathologic changes in skin after photochemotherapy. Cutis, 1977, 20, 504-507.
- 3- BINAZZI M., CICILIONI E.G. : Systemic treatment of Darier's disease with a new retinoid. Arch. Derm. Res., 1979, 264, 365-367.
- 4- BLANCHET-BARDON C., ANTON-LAMPRECHT I., SCHNYDER U.W. : Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse : contrôle ultrastructural du traitement par l'ether éthylique d'un dérivé aromatique de l'acide rétinolique. Ann. Derm. Vener., 1977, 104, 648-653.
- 5- BLUM M.F. : Carcinogenesis by ultraviolet light. Princeton, NJ Princeton University Press, 1969.
- 6- BOLLAG W. : Vitamin A Säure in der Tumorthherapie. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Vitamine A Säure auf Tumoren. Schweiz. Med. Wschr., 1971, 101, 11-12.
- 7- BOLLAG W., OTT : Therapy of actinic keratoses and basal cell carcinomas with local application of vitamine A acid NSC (1227 58). Cancer Chemotherapy Report, 1971, 55, 59-60.
- 8- BOLLAG W. : Effects of vitamine A acid on transplantable and chemically induced tumors. Cancer Chemotherapy Report, 1971, 55, 53-58.
- 9- BOLLAG W. : Therapy of chemically induced skin tumors of mice with vitamine A palmitate and vitamine A acid. Experientia, 1971, 27, 90-92.
- 10- BOLLAG W. : Prophylaxis of chemically induced benign or malignant epithelial tumours by vitamin A acid (retinoic acid). Eur. J. Cancer, 1972, 8, 689-693.
- 11- BOLLAG W. : Antitumor effect of a new retinoic acid analog. Experientia, 1974, 30, 1198-1200.
- 12- BOLLAG W. : Therapeutic effects of an aromatic retinoic acid analog on chemically induced skin papillomas and carcinomas of mice. Eur. J. Cancer, 1974, 10, 731-737.
- 13- BOLLAG W. : Prophylaxis of chemically induced epithelial tumors with an aromatic retinoic acid analog RO 10 9359. Eur. J. Cancer, 1975, 11, 721-724.
- 14- BRACKERTZ D., MUELLER W. : Die Beeinflussung der arthropathia Psoriatica und der chronischen Polyarthritits durch ein oral wirksames Retinoid. Paper presented at 85 Tagung der Deutschen Gesellschaft fuer inner Medizin, Wiesbaden, Germany, 22-26 avril 1979.
- 15- BRIDGES B.A. : Possible long-term hazards of photochemotherapy with psoralens and near ultraviolet light. Clin. Exp. Derm., 1978, 3, 349-353.

- 16- CHANDON J.P., DEVAUX J.F., GAMBY Th., PRIVAT Y. : Generalized pustular psoriasis (Zumbusch). Remarquable effect of a vitamine A ester.
Nouv. Presse Med., 1978, 46, 23.
- 17- CHU E.W., MALMGREN R.A. : An inhibitory effect of vitamin A on the induction of tumours of forestomach and cervix in the Syrian hamster by carcinogenic polycyclic hydrocarbones.
Cancer Res., 1965, 25, 884-895.
- 18- CHYTIL F., ONG D.E. : Mediation of acid retinoic induced growth and antitumor activity.
Nature, 1976, 260, 49-51.
- 19- CLOUD T.M., HAKIM R., GRIFFIN A.C. : Photosensitization of the eye with methoxsalen II. Chronic effects.
Arch. Ophthalmol., 1961, 66, 689-694.
- 20- CORDERO A. : Use of a new oral retinoid for the treatment of various dermatological conditions.
Tigason : résumés des publications éditées par Hoffman La Roche.
- 21- CORMANE R.H., HAMERLINCK F., SIMON M., SIDDIQUI A.H. : Photoimmunology in psoriasis.
J. Invest. Derm., 1977, 68, 253.
- 22- COUSSA M.S. : Traitement du psoriasis par la photochimiothérapie.
Thèse Médecine LYON, 1977, n° 573.
- 23- COX A.J., ABEL E.A. : Epidermal dystrophy. Occurence after psoriasis therapy with psoralen and long wave ultraviolet light.
Arch. Derm., 1979, 115, 567-570.
- 24- DAHL B., MOLLENBACH J., REYMANN F. : Treatment of psoriasis vulgaris with a new retinoic acid derivative RO 10 9359.
Dermatologica, 1977, 154, 261-267.
- 25- DAVIES R.E. : Effect of vitamin A on 7, 12 dimethyl benz (alpha) anthracene induced papillomas in rhino mouse skin.
Cancer Res., 1967, 27, 237-241.
- 26- DELUCA L., MAESTRI N., BONANNI F., NELSON D. : Maintenance of epithelial cell differentiation : the mode of action of vitamin A.
Cancer, 1972, 30, 1326-1331.
- 27- DIERLICH E., ORFANOS C.E., PULLMANN H., STEIGLEDER G.K. : Beneficial effect of oral retinoid in psoriatic hyperproliferation. Autoradiographic studies on involved and non involved skin.
Arch. Derm. Res., 1979, 264, 169.
- 28- DINET Y., ACHTEN G., WANET J., OLEPPE J., VYTTENDAELE K., ALEXANDER F. : Traitement oral des grands états ichtyosiformes par le rétinoïde éthyl ester.
Ann. Derm. Vener., 1978, 105, 465-468.
- 29- DOMINGUEZ SOTO , HOJYO-TOMOKA M.T. : RO 10 9359 in the treatment of psoriasis.
Cutis, 1978, 22, 376-379.

- 30- DUBREUIL W. : Epithéliomatose d'origine solaire.
Ann. Derm. Syph. , 1907, 8, 387-416.
- 31- EBNER H. : Results of systemic treatment of lichen planus with a new aromatic retinoid (RO 10 9359).
Wiener Klinische Wochenschrift, 1979, 91, 161-163.
- 32- EPSTEIN :
Ultraviolet light carcinogenesis.
Arch. Derm. Syph., 1931, 164, 304.
- 33- ERIKSEN L., CORMANE R.H. : Oral retinoic acid as therapy for congenital ichthyosiform erythroderma.
Brit. J. Derm., 1975, 92, 343-345.
- 34- EVARD J.P., BOLLAG W. : Konservative behandlung der recidivierenden Harnblasenpapillomatose mit Vitamin A Säure.
Schweiz. Med. Wschr., 1972, 102, 1880.
- 35- FELIX E.L., LOYD B., COHEN M.H. : Inhibition of growth and development of a transplantable murine melanoma by vit. A.
Science, 1975, 189, 886-888.
- 36- FITZPATRICK T.B., PARRISH J.A., PATHAK M.A., TANENBAUM L. : The risks and benefits of oral PUVA photochemotherapy of psoriasis.
Psoriasis : proceedings of the second International Symposium. Ed. by EM Farber and AJ Cox. Yorke Medical Books (NY), 1977, 320-327.
- 37- FLOERSHEIM G.L., BOLLAG W. : Accelerated rejection of skin homografts by vitamin A acid.
Transplantation, 1972, 14, 564-567.
- 38- FOLKERS E., TAFELKRUYSER J. : Subcorneal pustular dermatosis (Sneddon Wilkinsons disease) therapeutic problems.
Brit. J. Derm., 1978, 98, 681-684.
- 39- FORBES P.D. : In first annual meeting of American Society for Photobiology.
Sarasota, Florida, June 10-14, 1973.
- 40- FREDRIKSSON T. : Oral treatment of psoriasis and pustulosis palmoplantaris with RO 10 9359.
Dermatologica, 1978, 157, supp. 1, 13-18.
- 41- FREDRIKSSON T., PETTERSSON U. : Severe psoriasis oral therapy with a new retinoid.
Dermatologica, 1978, 157, 238-244.
- 42- FREDRIKSSON T., PETTERSSON U. : Oral treatment of pustulosis palmo-plantaris with a new retinoid RO 10 9359.
Dermatologica, 1979, 158, 60-64.
- 43- FRIGG M., TORHORST J. : Autoradiographic and histopathologic studies on the mode of action of an aromatic retinoid RO 10 9359 on chemically induced epithelial tumors in Swiss mice.
J. Natl. Cancer Inst., 1977, 58, 1365.

- 44- FRITSCH P., HOENIGSMANN H., JASCHKE E., WOLFF K. : Photochemotherapie bei psoriasis : Steigerung der Wirksamkeit durch ein orales aromatisches Retinoid.
D.M.W., 1978, 103, 1731-1736.
- 45- FRITSCH P.O., HOENIGSMANN H., JASCHKE E., WOLFF K. : Augmentation of oral methoxsalen photochemotherapy with an oral retinoid acid derivative.
J. Invest. Derm., 1978, 70, 178-182.
- 46- FRITSCH P., HONIGSMANN H., JASCHKE E. : Epidermolytic hereditary palmo-plantar keratoderma. Report of a family and treatment with an oral aromatic retinoid.
Brit. J. Derm., 1978, 99, 561-568.
- 47- FROST P., WEINSTEIN G.D. : Topical administration of vitamin A acid for ichthyosiform dermatoses and psoriasis.
J. Am. Med. Assoc., 1969, 207, 1863.
- 48- FRY L., MAC DONALD A., MAC MINN R.M.H. : Effect of retinoic acid in psoriasis.
Brit. J. Derm., 1970, 83, 391.
- 49- GATTI J.C., CARDAMA J.E., GABRIELLI M., CABRERA H.N. : Tratamiento de psoriasis severas con un nuevo derivado del acido retinoico.
Revista da asociacion medica argentina, 1978, 91, 120-123.
- 50- GELLIN G.A., KOPF A.W., GARFINKEL L. : In advances in biology of skin Volume VII (W. Montagna and Dobson eds), Pergamon Press, New York, 1966, 329.
- 51- GOERZ G., VIZETHUM W., KIND R., HORNSTEIN M. : Influence of a new retinoid (RO 10 9359) on the cytochrome P 450 system and others enzymes in rat's liver.
Dermatologica, 1978, 157, sup. 1, 26-31.
- 52- GOERZ G., ORFANOS C.E. : Systemic treatment of psoriasis with a new aromatic retinoid.
Dermatologica, 1978, 157, supp. 1, 38-44.
- 53- GOLDBERG L., SCHAEFER H., FARBER E.M. : PUVA and the eye.
Presented at American College of Physicians Meeting, San Francisco, March 26-29, 1979.
- 54- GONCALO S. : Tratamento da psoriase con um novo retinoid RO 10 9359.
Clinica de Dermatologica e Venereologica, 1977, 34, 17-25.
- 55- GRIFFIN A.C., HAKIM R.E., KNOX J. : The wavelenght effect upon erythema and carcinogenetic response in psoralen treated mice.
J. Invest. Derm., 1958, 31, 289-294.
- 56- GRIFFIN A.C. : Methoxsalen in ultraviolet carcinogenesis in the mouse.
J. Invest. Derm., 1959, 32, 367.
- 57- GUILHOU J.J., MALBOS S., MEYNADIER Y. : Traitement oral des psoriasis graves par un nouveau rétinoïde aromatique RO 10 9359.
Ann. Derm. Vener., 1978, 105, 813-818.
- 58- GUNTHER S. : Vitamin A acid : clinical investigations with 405 patients.
Cutis, 1976, 17, 287-290.

- 59- GUNTHERS S. : Vitamin A acid in Darier's disease.
Acta Dermatovener., 1975, supp. 74, 56, 146-151.
- 60- HANNI R., BIGLER F., VETTER W., ENGLERT G., LOELIGER P. : Der metabolismus des retinoids RO 10 9359. Isolierung und identifizierung der Hauptmetaboliten aus plasma, urin und faeces des menschen sowie aus der felle der ratte. Synthese von drei Urin Metaboliten.
Helv. Chim. Acta, 1977, 60, 2309-2325.
- 61- HANNI R. : Pharmacokinetic and metabolic pathways of systemically applied retinoids.
Dermatologica, 1978, 157, supp. 1, 5-10.
- 62- HAPPLE R., KASTRUP W., MACHER E. : Systemic retinoid therapy of systematized verrucous epidermal nevus.
Dermatologica, 1977, 155, 200-205.
- 63- HEIDBREDER G., CHRISTOPHERS E. : Therapy of psoriasis with retinoid plus PUVA : clinical and histologic data.
Arch. Derm. Res., 1979, 264, 331-337.
- 64- HOENIGSMANN H. : Hypertroph Verhornende variante des Morbus Darier Erfolgreiche orale Behandlung mit einem aromatischen Retinoid.
Hautarzt, 1978, 29, 601-603.
- 65- HOPKINS C.E., BELISARIO J.C., MAC DONALD E.J., DAVIS C.I. : Psoralen prophylaxis against skin cancer, report of clinical trial.
J. Invest. Derm., 1963, 41, 219-223.
- 66- HSU J., FORBES P.A., HARBER L.L., KUKOW E. : Induction of skin tumors in hairless mice by a single exposure to UV radiation.
Photochem. Photobiol., 1975, 21, 185-188.
- 67- IPPEN H., HOFBAUER M., SCHAUDER S. : Influence of a systemically administered aromatic retinoid RO 10 9359 on the light sensitivity.
Dermatol. Beruf. Umwelt., 1978, 26, 88-90.
- 68- JANSEN C., HOLLMEN A., PAJARRE R. : Peroral aromatic retinoid treatment of palmoplantar pustulosis double blind comparison of RO 10 9359 and placebo.
Acta Derm. Vener., 1979, 59, 271-273.
- 69- JETTEN A.M., JETTEN M.E.R. : Possible role of retinoid acid binding protein in retinoid stimulation of embryonal carcinoma cell differentiation.
Nature, 1979, 278, 180.
- 70- JURIN M., TANNOCK J.F. : Influence of vitamin A on immunological response.
Immunology, 1972, 23, 283-287.
- 71- KELNER A., TAFT E.B. : The influence of photoreactivating light on the type and frequency of tumors induced by ultraviolet radiation.
Cancer Res., 1956, 16, 860-866.
- 72- KISTLER G.S., PETER H.J. : Wirkung von zwei retinoiden (vitamin A analogen) auf menschliche Bronchus Karzinome in vivo (nu/nu mous) und in vitro.
Schweiz. Med. Wschr., 1979, 109, 847-850.
- 73- KLIGMAN A.M., FULTON J.E., PLEWIG G. : Topical vitamin A acid in acne vulgaris.
Arch. Derm., 1969, 99, 469-476.

- 74- KLIGMAN A.M., MILLS O.H., Mc GINLEY K.J., LEYDEN J.J. : Acne therapy with tretinoin in combination with antibiotic.
Acta Dermatovener., 1975, 55, supp. 74, 111-115.
- 75- KOCH H. : Erfahrungsbericht über die klinische Anwendung eines aromatischen Retinoids RO 10 9359 bei Präkanzerosen der Mundschleimhaut.
Die Quintessenz, 1976, 05468, 1-4.
- 76- KOHL F.V., RUDIGER H.W. : Tumor prevention by vitamin A : in vitro studies with human cultured fibroblasts.
J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1979, 93, 149-160.
- 77- KRUGER J.P., CHRISTOPHERS E., SCHLAAK M. : Dose effects of 8-methoxypsoralen and UVA in cultured human lymphocytes.
Brit. J. Derm., 1977, 98, 141-144.
- 78- LAKSMOPATHI T., GOULD P.W., MACKENZIE L.A., JOHNSON B.E., FRAIN-BELL W. : Photochemotherapy in the treatment of psoriasis.
Brit. J. Derm., 1977, 96, 587-594.
- 79- LASNITZKI I. : Reversal of methylcholanthrene induced changes in mouse prostates in vitro by retinoic acid and its analogue.
Brit. J. Cancer, 1976, 34, 239-248.
- 80- LERMAN S. : Lens fluorescence in aging and cataract formation.
Ophthalm. Proc. Leiv., 1976, 8, 241-260.
- 81- LERMAN S., BORKMAN R.F. : A method for detecting 8-methoxypsoralen in the ocular lens.
Science, 1977, 197, 1287-1288.
- 82- LEVIN M.L., HAENSZEL W., CARROLL B.E., GERHARDT D., HANDY B.H., INGRAHAM S.G. : Cancer incidence in urban and rural areas of New York State.
J. Natl. Cancer Inst., 1960, 24, 1243-1257.
- 83- LEVINSON S.S., WOLF G. : The effect of vitamin A acid on glycoprotein synthesis in skin tumors (keratoacanthomas).
Cancer Res., 1972, 32, 2248-2252.
- 84- MAC DONALD E.J. : Tumors of the skin.
Chicago, Year Book Publishers, 1964, 23.
- 85- MAC DONALD E.J., GRIFFIN A.C., HOPKINS C.E., SMITH L., JARRETT H., BLACK G.L. : Psoralen prophylaxis against skin cancer. Report of clinical trial.
J. Invest. Derm., 1969, 41, 213.
- 86- MC MICHAEL H. : Inhibition of growth of Shope rabbit papilloma by hypervitaminosis A.
Cancer Res., 1965, 25, 947-955.
- 87- MAHADEVAN S., GANGULY J. : Further studies on the absorption of vitamin A.
Biochem. J., 1961, 81, 53-58.
- 88- MAHRLE G., BERGER H. : Protective effect of aromatic retinoic acid analog on skin tumor.
J. Invest. Derm., 1978, 70, 235.

- 89- MAHRLE G., ORFANOS C.E., IPPEN H., HOFBAUER M. : Haarwachstum, Leberwerte und Lichtempfindlichkeit unter oraler Retinoid Therapie bei Psoriasis.
Dtsch. Med. Wsch., 1979, 104, 473-476.
- 90- MATTER A., BOLLAG W. : A fine structural study on the therapeutic effect of an aromatic retinoid on chemically induced skin papillomas of the mouse.
Eur. J. Cancer, 1977, 13, 831-838.
- 91- MAYER H., BOLLAG W., HAINNI R., RUEGG R. : Retinoids a new class of compounds with prophylactic and therapeutic activities.
Experientia, 1978, 34, 1105-1119.
- 92- MELTZER M.S., COHEN B.E. : Tumeur suppression by mycobacterium bovis BCG enhanced by vit. A.
J. Natl. Cancer Inst., 1974, 53, 585-587.
- 93- MICHAELSSON G., NOREY P., VAHLQUIST A. : Combined therapy with oral retinoid and PUVA baths in severe psoriasis.
Brit. J. Derm., 1978, 99, 221-222.
- 94- MOLLER R., HOWITZ J. : Methoxsalen and multiple basal cell carcinomas.
Arch. Derm., 1976, 112, 1613-1614.
- 95- MOORE T. : Effects of vit. A deficiency in animals : pharmacology and toxicology of vitamin A.
IN W.H. Sebrell and R.S. Harris : the vitamins. vol. 1, 245-266 et 286, NY Academic Press, 1967.
- 96- MORISON W.L., PARRISH J.A., ANDERSON R.R., BLOCH K.J. : Effects of UV radiation on lymphocyte in vitro.
Presented at Sixth Annual Meeting of the American Society for Photobiology. Burlington, 1978, june 12-15.
- 97- MORISON W.L., PARRISH J.A., BLOCH K.J. : The in vivo effect of UVB radiation on lymphocyte function (proceedings).
Brit. J. Derm., 1978, 99, supp. 16, 21.
- 98- MOURELATOS D., FARD M.J.W., GOULD P.W., JOHNSON B.E., FRAIN BELL W. : Sister chromatid exchanges in lymphocytes of psoriatics after treatment with 8 methoxypsoralen and long wave ultraviolet radiation.
Brit. J. Derm., 1977, 97, 649-653.
- 99- O'NEAL M.A., GRIFFIN A.C. : The effect of oxypsoralen upon ultraviolet carcinogenesis in albinomice.
Cancer R.s., 1957, 17, 911-916.
- 100- ONG D.E., PAGE D.L., CHYTIL F. : Retinoic acid binding protein : occurrence in human tumors.
Science, 1975, 190, 60-61.
- 101- ORFANOS C.E., RUNNE U. : Systemic use of a new retinoid with and without local dithranol treatment in generalized psoriasis.
Brit. J. Derm., 1976, 95, 101-103.
- 102- ORFANOS C.E., GOERZ G. et al. : Orale Psoriasis retinoid Therapie mit einem neuen aromatischen retinoid RO 10 9359.
Dtsch. Med. Wschr., 1978, 103, 195-199.

- 103- ORFANOS C.E., KURKA M., STRUNK V. : Oral treatment of keratosis follicularis with a new aromatic retinoic.
Arch. Derm., 1978, 114, 1211-1214.
- 104- ORFANOS C.E. : Orale retinoid und PUVA Therapie bei erythrodermischer Psoriasis Arthropatica.
Zschr. J. Hautkrankheiten, 1978, 53, 701-711.
- 105- ORFANOS C.E., HEINZ W., SCHMIDT , MAHRLE G., H.G. ARTMANN, W.F. LEVER : Retinoic acid in psoriasis : its value for topical therapy with and without corticosteroids. Clinical, histological and electron microscopical studies on forty four hospitalized patients with extensive psoriasis
Brit. J. Derm., 1973, 88, 167-182.
- 106- ORFANOS C.E., RUNNE U. : Tissue changes in psoriatic plaques after oral administration of retinoid.
Dermatologica, 1978, 157, supp. 1, 19-25.
- 107- ORFANOS C.E., STEIGLEDER G.K., PULLMANN H., BLOCH P.H. : Oral retinoid and UVB radiations : a new, alternative treatment for psoriasis on an out patient basis.
Acta Derm. Vener., 1979, 59, 241-244.
- 108- ORFANOS C.E., LANDES E., BLOCH P.H. : Traitement du psoriasis pustuleux par un nouveau rétinolide aromatique : RO 10 9359.
Ann. Derm. Vener., 1978, 105, 807-811.
- 109- ORFANOS C.E., PULLMANN H., STERRY W., KUENZIG M. : Retinoid PUVA (rePUVA) : systemische Kombinationsbehandlung bei Psoriasis.
Z. Hautkr., 1978, 53, 494-504.
- 110- ORFANOS C.E., MAHRLE G., GOERZ G., HAPPLE R., HOFBAUER M., LANDES E., SCHIMPF A. : Laboratory investigations in patients with generalized psoriasis under oral retinoid treatment. A multicenter study of computerized data.
Dermatologica, 1979, 159, 62-70.
- 111- ORTONNE J.P., COUSSA M.S., THIVOLET J. : La photochimiothérapie orale du psoriasis.
Ann. Derm. Vener., 1977, 104, 635-644.
- 112- OTT F., BOLLAG W. : Therapie der Psoriasis mit einem oral Wirksamen neuen Vitamin A Saure derivat.
Schweiz Med. Wschr., 1975, 105, 439-441.
- 113- OTT F., BOLLAG W. : Traitement oral des formes graves de psoriasis par un analogue de la vitamine A acide.
Ann. Derm. Vener., 1976, 103, 619-620.
- 114- OTT F. : Behandlung der Psoriasis mit einem oral Wirksamen Aromatischen Retinoid.
Schweiz. Med. Wschr., 1977, 107, 144-147.
- 115- PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B., TANENBAUM L., PATHAK M.A. : Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light.
New Eng. J. Med., 1974, 291, 1207-1211.

- 116- PATHAK M.A., DANIELS F., HOPKINS L.E., FITZPATRICK T.B. : Ultraviolet carcinogenesis in albino and pigmented mice receiving furocoumarins, psoralen and 8 MOP.
Nature, 1959, 183, 728.
- 117- PEHAMBERGER H., NEUMANN H., HOLUBAR K. : Oral treatment of ichthyosis with an aromatic retinoid.
Brit. J. Derm., 1978, 99, 319-324.
- 118- PEMBROKE A.C. : Photochemotherapy and risk of skin cancer.
The Lancet, 1979, 8129, 1299.
- 119- PETTIT J.H.S. : Oral retinoids for the treatment of psoriasis.
Report of a double blind trial.
Acta Dermatovener., 1979, 59, supp. 85, 133-136.
- 120- PLEWIG G., WOLFF H.H., BRAUN-FALCO O. : Lokalbehandlung normaler und pathologischer Menschlicher Haut mit Vitamin A säure. Klinische, histologische und elektronenmikroskopische Befunde.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1971, 239, 390-413.
- 121- PLEWIG G., KLIGMAN A.M. : Vitamin A acid in a uniform dermatose.
Acta Dermatovener., 1975, 55, supp. 74, 119-127.
- 122- RO 10 93 59 : Brève information sur le produit à l'essai. Département de Recherche Hoffman La Roche.
- 123- ROBERTSON D.F. : In the biologie effects of ultraviolet radiation (F. Urbach Ed. Pergamon Press, New York), 1969, 433.
- 124- ROFFO A.H. : Cancer et soleil.
Bulletin de l'association française d'étude cancer, 1934, 23, 590-616.
- 125- ROGER S. : The in vitro initiation of pulmonary adenomas in fetal mouse lung by a single exposure of ultraviolet irradiation of wavelength 2537 Å.
J. Natl. Cancer Inst., 1955, 15, 1001.
- 126- ROGER S. : Studies of the mechanism of ultraviolet carcinogenesis.
12th Symp. Fond. Cancer Res., 1958.
- 127- RUNNE U., ORFANOS C.E., GARTMANN H. : Perorale applikation zweier derivate der Vitamin A säure zur internen Psoriasis Therapie. 13 cis beta Vitamin A säure und Vitamine A säure äthylamid.
Arch. Derm. Forsch., 1973, 247, 171-180.
- 128- RUSCH H.P., KLINE B.E., BAUMANN C.A. : Carcinogenesis by ultraviolet rays with reference to wave lenght and energy.
Arch. Path., 1941, 31, 135-146.
- 129- RYSEL H.J., BRUNNER K.W., BOLLAG W. : Die perorale Anwendung von Vitamin A säure bei leukoplakien hyperkeratosen und plattenepithel Karzinomen.
Schweiz. Med. Wschr., 1971, 101, 1027-1030.
- 130- SAFFIOTTI U., MONTESANO R., SELLAKUMAR A.R., BORG S.A. : Experimental cancer of the lung. Inhibition by vitamin A of the induction of tracheal broncheal squamous metaplasia and squamous cell tumours.
Cancer, N.Y., 1967, 20, 857-864.

- 131- SAMII A. : Subcorneale pustulosis Sneddon Wilkinson.
Z. Hautkr., 1978, 53, 437-438.
- 132- SANI B.P., CORBETT T.H. : Retinoic acid binding protein in normal tissues and experimental tumors.
Cancer Res., 1977, 37, 209-213.
- 133- SANI B.P., HILL D.L. : A retinoic acid binding protein from chick embryo skin.
Cancer Res., 1976, 36, 409-413.
- 134- SCHEIBER W., PLEWIG G. : Behandlung des Lichen ruber mucosae mit Vitamin A säure Derivaten.
Dermatologica, 1978, 157, 171-180.
- 135- SCHIMPF A. : Zur Systemischen Anwendung eines aromatischen Vitamin A säure derivats (RO 10 9359) bei Psoriasis und anderen Keratosen.
Z. Hautkr., 1976, 51, 265-274.
- 136- SCHNYDER U.W., GLOOR M. : Krankendemonstration.
Ztschr. Hautkrank., 1977, 52, 809-824.
- 137- SCHUMACHER A., STUTTGEN G. : Vitamin A säure bei Hyperkeratosen, Epithelialen Tumoren und Akne.
Dtsch. Med. Wschr., 1971, 40, 1547-1551.
- 138- SCHUPPLI R. : The efficacy of a new retinoid (RO 10 9359) in the lichen planus.
Dermatologica, 1978, 157, supp. 1, 60-63.
- 139- SEIFFER E., ZISBLATT M., LEVINE N., RETTURA G. : Inhibitory action of vit. A on a murine sarcoma.
Life Sci., 1973, 13, 945-952.
- 140- SHAPIRO S.S. et al : Effect of aromatic retinoids on rat. Chondrosarcoma glycosaminoglycan biosynthesis.
Cancer Res., 1976, 36, 3702-3706.
- 141- SHERER R., KERN B., BRAUN-FALCO O. : UVA induced inhibition of proliferation of PHA stimulated lymphocytes from humans treated with 8 methoxy psoralen.
Brit. J. Derm., 1977, 97, 519-527.
- 142- SPORN M.B., DUNLOP N.M., NEWTON D.L., SMITH J.M. : Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids).
Fed. Proc., 1976, 35, 1332-1338.
- 143- SPORN M.B. : Pharmacological prevention of carcinogenesis by retinoids carcinogenesis.
Mechanisms of tumor promotion and carcinogenesis.
Slaga T.Y., Sivek A., Rentwell R.U. eds, Vol. 2, New York, Raven Press, 1978, 545-551.
- 144- SPORN M.B., NEWTON D.L. : Chemoprevention of cancer with retinoids.
Fed. Proc., 1979, 38, 2528-2534.

- 145- SPORN M.B., NEWTON D.L., SMITH J.M., ACTON N., JACOBSON A.E., BROSSI A., MILLER J.A. : Carcinogens : identification and mechanisms of action. Retinoids and cancer prevention. Importance of the terminal groupe of the retinoid molecule in modifying activity and toxicity. Ed. Griffin A.C., Shaw C.R., Raven Press (NY), 1979, 441-453.
- 146- STEIGLEDER G.K., ORFANOS C.E., PULLMANN H. : Retinoid sup therapie der Psoriasis (acide retinoique + selective UV photo therapie dans le psoriasis). Z. Hautkr., 1979, 54, 19-23.
- 147- STERN R.S., THIBODEAU L.A., KLEINERMAN R.A., PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B. : Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. N. Eng. J. Med., 1979, 300, 809-813.
- 148- STUTTGEN G. : Zur lokaltherapie von Keratosis mit Vitamin A saure. Dermatologica, 1962, 124, 65-80.
- 149- STUTTGEN G. : Oral vitamin A acid therapy. Acta Dermatovener., 1975, supp. 74, 55, 174-179.
- 150- TAMAYO L.S., MALDONADO R.R. : Estudio clinico en genodermatosis. Paper presented at "XI congreso Centroamericano de dermatologia" San José de Costo Rica, 1978, 24-29 novembre.
- 151- TANENBAUM L., PARRISH J.A., HAYNES H.A., PATHAK M.A. : Prolonged ultra-violet light induced erythema and the cutaneous carcinoma phenotype. J. Invest. Derm., 1976, 67, 513-517.
- 152- TANNOCK I.F., SUIT H.D., MARSHALL N. : Vitamin A and the radiation response of experimental tumors : an immune mediated response. J. Natl. Cancer Inst., 1972, 48, 731.
- 153- THIVOLET J., ROBERT S., VIGNON E. : L'association rétinolide aromatique PUVA thérapie dans le traitement des psoriasis arthropathiques. Ann. Derm. Vener., 1979, 106, 1037-1038.
- 154- THIVOLET J. : Photochimiothérapie. Recueil des exposés et discussions de la Journée du 21 janvier 1978 à Lyon. 1 vol. Ed. Dixwell, 1978.
- 155- TROWN P.W. : Inhibition of growth and regression of a transplantable rat chondrosarcoma by three retinoids. Cancer Treatment Reports, 1976, 60, 11, 1647-1653.
- 156- URBACH F. : In proceedings of the first International conference on the biology and cutaneous cancer. National Cancer Institute Monograph n° 10 (F. Urbach ed), Washington, DC Government Printing Office, 1963, 539.
- 157- URBACH F., EPSTEIN J.H., FORBES P.D. : Ultraviolet carcinogenesis : experimental, global and genetic aspects, sunlight and man. Normal and abnormal photobiologic responses. University of Tokyo Press, 1974, 259-283.
- 158- URBACH F. : Modification of ultraviolet carcinogenesis by protective agents : preliminary reports. J. Invest. Derm., 1959, 32, 373.

- 159- VIGLIOGLIA P.A. : Evaluacion terapeutica del retinoid oral, RO 10 9359 en diversas dermatias no psoriaticas.
Paper presented at the IX congresso Ibero Latino Americano de Dermatologia, Medellin (Colombia), nov. 24-29, 1979.
- 160- VIGLIOGLIA P.A., BARCLAY A. : Oral retinoids and psoriasis.
Dermatologica, 1978, 157, supp. 1, 32-37.
- 161- WEITGASSER H., BAYER U. : Neue moglichkeiten in der ambulanten Behandlung der Psoriasis vulgaris.
Erfahrungen mit einem aromatischen Retinoid in Kombination mit der Photochemotherapie.
Aktuelle Dermatologie, 1979, 5, 45-53.
- 162- WINKELMANN R.K., ZOLLMAN P.E., BALDES E.J. : Squamous cell carcinoma produced by ultraviolet light in hairless mice.
J. Invest. Derm., 1963, 40, 217-224.
- 163- WOLFF K., GSCHNAIT F., HONIGSMANN H., KONRAD K., STINGL G., WOLFF-SCHREINER E., FRITSCH P. : Oral photochemotherapy. Results follow up and pathology, psoriasis.
Proceedings of the second International Symposium. Ed. by EM Farber and AJ Cox. Yorke Medical Books (NY), 1977, 300-309.
- 164- WOLFF H.H., CHRISTOPHERS E., BRAUN-FALCO O. : Beeinflussung der epidermalen Ausdifferenzierung durch Vitamin A saure. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1970, 237, 774-795.
- 165- WOLFF-SCHREINER E.L., CARTER D.M., SCHWARZACHER H.G., WOLFF K. : Sister chromatid exchanges in photochemotherapy.
J. Invest. Derm., 1977, 69, 387-391.
- 166- ZIGHAN S., FOWLER E., KRAUS A.L. : Black light induction of skin tumors in mice.
J. Invest. Derm., 1976, 67, 723-725.

